

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin  
und Rehabilitation  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

**Prognose und Verlauf von Patienten mit  
operativ versorgten  
Skelettmetastasen bei Bronchialkarzinom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ewa Wicherek  
aus Maków Podhalański  
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr

Mitberichterstatter: PD Dr. Georgios Meimarakis

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2019

<b>1. Vorwort .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Bronchialkarzinom.....</b>	<b>6</b>
2.1. Epidemiologie .....	6
2.2. Klinik.....	6
2.3. Diagnostik.....	6
2.4. Therapie.....	7
<b>3. Skelettmetastasen.....</b>	<b>9</b>
3.1. Wachstumsverhalten und Tumorbiologie von Knochenmetastasen .....	9
3.2. Metastasierungsweg.....	10
3.3. Metastasierungsformen.....	11
3.3.1. Osteolytische Metastase .....	11
3.3.2. Osteoblastische Knochenmetastase .....	11
3.3.3. Gemischt osteolytische/osteoblastische Metastasen.....	11
3.4. Diagnose von Knochenmetastasen.....	12
3.4.1. Bildgebende Diagnostik .....	12
3.4.1.1. Röntgendiagnostik .....	12
3.4.1.2. Szintigraphie .....	12
3.4.1.3. Sonographie.....	13
3.4.1.4. Computer- und Magnet-Resonanz-Tomographie (CT, MRT) .....	13
3.4.2. Biopsie .....	13
3.4.3. Klinische Leitsymptome .....	14
3.4.3.1. Schmerzen .....	14
3.4.3.2. Pathologische Frakturen .....	14
3.4.3.3. Neurologische Komplikationen .....	15
3.4.4. Labor .....	15
3.4.5. Therapieoptionen.....	15
3.4.5.1. Allgemein .....	15
3.4.5.2. Operative Therapie .....	16
3.4.6. Indikation zur Operation .....	16
3.4.6.1. Absolute Operationsindikation .....	16
3.4.6.2. Relative Operationsindikation .....	17
3.4.7. Kontraindikation .....	17
3.5. Konservative Therapie .....	18
3.5.1. Strahlentherapie.....	18
3.5.2. Chemotherapie .....	18
3.5.3. Bisphosphonate .....	19
3.6. Nachbehandlung .....	20
<b>4. Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
4.1. Auswahlkriterien und Untersuchungsvorgang .....	21
4.2. Statistische Methoden.....	22
<b>5. Ergebnisse der Studie.....</b>	<b>23</b>
5.1. Häufigkeiten .....	23
5.1.1. Anzahl der Patienten, sowie Alters- und Geschlechtsverteilung.....	23
5.1.2. Beschwerdebeginn und Art .....	23
5.1.3. Histologie und Operationszeitpunkt.....	25
5.1.4. Metastasierung in Knochen.....	27
5.1.5. Extraskelletale Metastasen .....	28
5.1.6. Operationsmethoden.....	28
5.1.7. Lokalisation der diagnostizierten Metastasen.....	31
5.1.8. Komplikationen.....	33
5.1.9. R-Status .....	33

5.1.10.	Postoperative Therapie .....	33
5.1.11.	Lokalrezidiv und Behandlung .....	34
5.1.12.	Postoperative weitere Metastasen.....	34
<b>5.2.</b>	<b>Überlebenszeiten .....</b>	<b>35</b>
5.2.1.	Mortalität in zeitlichen Verlauf nach der OP .....	36
5.2.2.	Überlebenszeiten nach Erstdiagnose .....	37
5.2.3.	Überlebenszeiten nach Alter und Geschlecht.....	38
5.2.4.	Überlebenszeiten nach Histologie des Primärtumors .....	40
5.2.5.	Überlebenszeiten nach klinischer Symptomatik und Beschwerdedauer .....	41
5.2.5.1.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von einer Fraktur .....	41
5.2.5.2.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit zur Beschwerdedauer .....	42
5.2.6.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Operationsart.....	43
5.2.7.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von dem Behandlungsverfahren.....	45
5.2.8.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl .....	49
5.2.9.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Dissemination .....	51
5.2.10.	Überlebenszeiten nach Lokalrezidiv .....	52
5.2.11.	Überlebenszeiten bei Komplikationen.....	53
<b>6.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Allgemeines.....	55
6.2.	Risikoprofil: Alters- und Geschlechtsverteilung.....	56
6.3.	Lokalisation der operierten Metastase.....	57
6.4.	Operationsindikation und Vergleich der Operationsmethoden .....	57
6.5.	Überleben.....	58
6.5.1.	Überlebenszeiten nach Histologie des Primärtumors .....	59
6.5.2.	Überlebenszeiten nach Knochenmetastasenanzahl .....	59
6.5.3.	Überlebenszeiten nach Operation der Skelettmetastasen .....	60
6.5.4.	Überlebensvergleich Strahlen- und Chemotherapie .....	60
6.5.5.	Überlebenszeiten nach Lokalrezidiv .....	61
6.5.6.	Überlebenszeiten bei Komplikationen .....	61
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Untersuchungsbogen.....</b>	<b>81</b>
<b>13.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>83</b>

## 1. Vorwort

Das Bronchialkarzinom zeigt weltweit die höchste Krebsmortalität. Die Prognose und die Heilungschancen sind immer noch schlecht auch aufgrund der extrem geringen Frühsymptomatik bei latenter Entwicklung des Bronchialkarzinoms. Da das Bronchialkarzinom daher in der Regel in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, sterben jährlich weltweit über 1 Millionen Menschen daran.

Im Wesentlichen wird das Bronchialkarzinom in zwei klinisch bedeutsame Formen eingeteilt:

1. Das kleinzellige Karzinom (SCLC) macht etwa 15% der Bronchialkarzinome aus. Charakteristisch ist für SCLC eine hohe Neigung zur früheren Metastasenbildung. Daher ist eine Chemotherapie ohne oder kombiniert mit Strahlentherapie bei kleinzelligem Karzinom die naheliegende Therapie.
2. Das nicht-kleinzellige Karzinom (NSCLC) ist eine Subgruppe hauptsächlich bestehend aus Adeno- und Plattenepithelkarzinomen. Die NSCLC-Therapie basiert auf dem Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Im Stadium I und II wird in der Regel der Tumor reseziert, während im Stadium III und IV eine Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie gewählt wird.

Das Knochensystem ist eine häufige Lokalisation der Fernmetastasen bei der disseminierten Tumorerkrankung eines Bronchialkarzinoms.

Die operative Behandlung und Stabilisierung betroffener Knochenstrukturen strebt eine Wiederherstellung der anatomischen Verhältnisse an. Sie wird, in Angesicht der begrenzten Lebenserwartung des Patienten sowie auch der großen Schmerzzustände, als eine schnelle und effektive Therapiestrategie gesehen.

Die Notwendigkeit einer chirurgischen Therapieindikation ergibt sich bei:

- Schmerzleiden
- erhöhtem Risiko durch pathologische oder Manifestierung von pathologischen Frakturen.
- neurologischen Ausfällen durch Myelonkompression.

Für die Patienten ist die gezielte Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzminderung, Verbesserung oder Sicherung der bestehenden Beweglichkeit sowie die gesteigerte seelische Gesamtsituation entscheidend.

In der vorliegenden Dissertation wurden Komplikationen und Prognose bei diagnostiziertem Bronchialkarzinom mit operativ versorgter Metastasierung in einem retrospektiv untersuchten Kollektiv von 58 Patienten ermittelt. Anhand der Daten von Patientenakten im Zeitraum von 1980-2005 wurde, in Abhängigkeit von Einzelfaktoren, eine Bewertung der klinischen Ergebnisse durchgeführt.

## 2. Bronchialkarzinom

### 2.1. Epidemiologie

Bronchialkarzinome stellen ein ständig wachsendes medizinisches Problem dar, besonders in den Entwicklungsländern (Spiro et al. 2010), mit ungefähr 1,5 Millionen neuen Fällen pro Jahr.

Von den vielen Faktoren, die für ein Bronchialkarzinom verantwortlich sind, steht Rauchen an erster Stelle (Bialous et al. 2017, de Groot et al. 2018, Monteillier et al. 2018).

Asthma, COPD und Tuberkulose erhöhen ebenso die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms (Bozinovski et al. 2016; Hernandez et al. 2006, Thomas et al. 2000, Bray et al. 2004).

In den EU-Ländern werden ungefähr 9 von 10 Bronchialkarzinomfällen bei Männern mit Tabakkonsum festgestellt (Bray et al. 2004).

### 2.2. Klinik

Eine Frühsymptomatik des Bronchialtumors tritt sehr selten auf. In der Regel besteht bei Erstdiagnosestellung eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein fortgeschrittenes Stadium des Tumors. Abhängig von der Ausbreitung des Tumors in die Bronchien zeigt sich als ein Erstsymptom der andauernde Reizhusten (Herth 2005).

Als weitere Symptome können ein lang bestehender Bluthusten, Dyspnoe bei tumorbedingtem Verschluss der Bronchien, Schmerzen der Knochen als Ursache von ossären Metastasen, Brustwand Schmerzen bei Ausbreitung des Tumors auf die Thoraxwand, Dysphagie bei der Stimmbandparese verursacht durch Metastasierungen und neurologische Symptome bei Gehirnmetastasen auftreten (Skaug et al. 2007).

### 2.3. Diagnostik

Die Früherkennung des Bronchialkarzinoms ermöglicht zwar durch chirurgische Verfahren die Chance auf Heilung, in der realen Praxis wird die Diagnose jedoch meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit gestellt, wenn nur noch 20% der Patienten chirurgisch behandelt werden können (Welker et al. 2004).

Bei Verdacht auf das Bronchialkarzinom ist die Sputum-Zytologie als wenig-invasiver Eingriff geeignet. Die Sputum-Zytologie ist besonders bei Patienten mit Bluthusten und mit zentral lokalisierten Tumoren geeignet (Rivera et al. 2003). Sie weist hohe Spezifität (Van Rensburg et al. 2014), jedoch niedrige Sensitivität aus (Hubers et al. 2017; Su et al. 2015). Die Zytologie wird durch histologische Methoden vervollständigt.

Für das therapeutische Vorgehen ist es wichtig zwischen kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zu differenzieren. Bei 85% der Fälle tritt nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom auf (Griffin et al. 2017).

Die klinische Immunologie erlaubt den spezifischen Tumormarker für die Krebserkrankung zu bestimmen. Die erhöhte Konzentration an Tumormarker ist bedeutend für die Diagnostik und für den Therapieverlauf. CYFRA 21–1 ist der spezifische Tumormarker für das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom. Für das kleinzellige Bronchialkarzinom zeigen die Tumormarker, ProGRP und NSE, eine Sensitivität und Spezifität (Holdenrieder et al. 2016).

Der Einsatz von etablierten, bildgebenden Verfahren wie eine einfache Röntgenuntersuchung, gibt erste diagnostische Informationen zur Verdachtsdiagnose.

Dank der höheren Sensitivität der Spiral-CT können die innerhalb der Lunge liegende Metastasierungen nachgewiesen werden. Aus diesen Gründen wird die Spiral-CT grundsätzlich als Standardverfahren im Staging des Bronchialkarzinoms angesehen (Bittner 1998).

Im Vergleich zur CT-Untersuchung hat die Magnetresonanztomographie eine niedrigere Auflösung in der Lunge. Jedoch zeigt sie die genauere Tumorausdehnung durch eine bessere Abgrenzung des Tumors gegen Fett, sowie gegen Muskel und Bindegewebe (Bittner 1998).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nutzt zur Staginguntersuchung die Tumorstoffwechselaktivität zum Nachweis der Tumorlokalisation und Tumorausdehnung. Dieses Verfahren ist sehr sensitiv, es liefert jedoch zahlreiche falsche positive Befunde (Sivapalan et al. 2017, Ebihara et al. 2006).

Die Gewebeentnahme eignet sich zur Ermittlung der Tumormorphologie sowie der Tumorausdehnung. Die Bronchoskopietechnik ist bei der Bronchialkarzinomdiagnostik als obligat anzusehen, sie ist für die Planung einer invasiven Therapie oder Chemotherapie des Tumors von großer Bedeutung (Minami et al. 1994, Hernandez et al. 2006). Bei Herden, die einen Durchmesser kleiner als 2cm aufweisen, und peripheren Lungentumor ist die Empfindlichkeit der Bronchoskopie jedoch niedrig (Rivera et al. 2003, Thomas et al. 2000).

Eine invasive Maßnahme wie Videoassistierte-Thorakoskopie (VATS) dient der Untersuchung der Pleurahöhle bei negativer, beziehungsweise fraglicher Punktzytologie des Pleuraergusses. Sie weist eine hohe Sensitivität bis zu 100 % und eine Spezifität um 90 % auf (Porfyridis et al. 2016).

Zur Beurteilung des Mittelfellraumes und der vergrößerten Mediastinallymphknoten bei Patienten mit primär diagnostiziertem Bronchialkarzinom eignet sich die Mediastinoskopie (MESK). Die Technik gewann in den letzten Jahren an Bedeutung und Qualität durch Einleitung der modernen Video-MESK. Dieses Verfahren erreicht eine sehr hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität (Call et al. 2016, Leschber et al. 2000).

Für die Tumordiagnostik des Bronchialkarzinoms steht der endobronchiale Ultraschall (EBUS) und der endoösophageale Ultraschall (EUS) zur Verfügung. Die EBUS- Feinnadelaspiration zeigt im Vergleich zu Mediastinoskopie ähnliche Sensitivität und Spezifität, aber eine geringere Komplikationsrate (Sehgal et al. 2016).

## 2.4. Therapie

Die Behandlung des Primärtumors hängt von der Komorbidität des Patienten, von der Lungenfunktion, sowie der vorhergehenden Behandlung und der Lebenserwartung ab (Santos et al. 2004). Zur Feststellung der therapeutischen Vorgehensweise wird bei allen Bronchialkarzinomarten zur Bestimmung der Krebsstadien weltweit das Staging System benutzt. Mittels der TNM-Klassifikation wird das Bronchialkarzinom auf der Basis anatomischer Kriterien, einer möglichst genauen Bestimmung des Tumorausmaßes (T-Tumor), der Lymphknotenmetastasen (N- Nodus) und einer Beurteilung der Fernmetastasen (M-Metastase) eingestuft (Yokoi et al. 2014).

Das Bronchialkarzinom mit Symptomatik befindet sich normalerweise im fortgeschrittenen Stadium und ist meistens nicht mehr heilbar. Während eine frühere Erkennung und chirurgische Resektion die Wahrscheinlichkeit der Heilung und die Überlebenschance des Patienten erhöht (Inoue et al. 2017, Humphrey et al. 2004, Strauss et al. 2005).

Die chirurgische Resektion des Tumors wird primär bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom angestrebt (Faris et al. 2017, Stish et al. 2015).

In der Regel werden am häufigstem Lobektomie und Pneumektomie vorgenommen. Die sogenannte VATS-Lobektomie (videogesteuerte Thoracoskopie) wird als behutsame Methode bei NSCLC Therapie geschätzt. Durch eine raschere postoperative Rekonvaleszenz und eine verkürzte postoperative Aufenthaltsdauer hat sich dieses Verfahren bei selektierten Patienten als Alternative etabliert (Welker et al. 2006).

Allerdings eignet sich nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten mit diagnostiziertem Bronchialkarzinom für eine chirurgische Therapie.

Die Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie gilt als Standardansatz für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs.

Die Kombination beider Therapien ist wirksamer, kann aber auch verstärkte unerwünschte Wirkungen verursachen. Trotzdem scheint eine kombinierte Behandlung das Überleben der Patienten zu verbessern (Provencio et al. 2010, Kepka et al. 2009, Hernandez et al. 2006).

Lungentumore verschieben sich beim Atmen, dadurch wird die konventionelle Bestrahlung erschwert. Die bildgesteuerte Therapie IGRT (Image Guided Radiotherapy) erfasst die "wandernden" Zielgebiete während der Bestrahlung und verschiebt entsprechend den Behandlungstisch (Ärzte Zeitung, 12.10.2006).

Die Chemotherapie ist von großer Bedeutung bei der Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC). Diese Bronchialkarzinomform spricht besonders gut auf die Chemotherapie an. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krankheit, wird ein durchschnittliches Überleben von 1,5 Monaten ohne Chemotherapie auf bis zu 11 Monate mit Chemotherapie verlängert (Huang et al. 2001).



### 3. Skelettmetastasen

#### 3.1. Wachstumsverhalten und Tumorbilogie von Knochenmetastasen

Bösartige Primärtumoren haben eine unterschiedliche Neigung zur Knochenmetastasenbildung. Die Metastasierung verläuft in mehreren Schritten (siehe Abbildung 1). Der Prozess wird durch die Lösung der Tumorzellen aus dem Primärtumor in Gang gesetzt. Erster Schritt der Kaskade ist die Invasion von Tumorzellen. Sie müssen natürliche Gewebebarrieren überwinden. Als Erstes heften sich die Tumorzellen an die extrazelluläre Matrix, dann kommt es, durch Sekretion einer ganzen Reihe proteolytischer Enzyme, zur Degradation von Basalmembranen. Durch die modifizierte, extrazelluläre Matrix können sie letztendlich aktiv abwandern. Dazu müssen sie aber ihr eigenes Blutversorgungsmaterial erzeugen (Wittekind et al. 1996, Mundy 2002).

Tumorzellen erreichen die allgemeine Blutzirkulation über neu entstandene Tumorkapillaren, die als Folge der Wirkung von spezifischen angiogenetischen Faktoren des Tumors entstehen (Mundy 2002). Es besteht ein Gleichgewicht zwischen einer Vielzahl unterschiedlicher Wachstumsfaktoren, die entweder von der Tumorzelle oder dem umgebenden Bindegewebe stammen. Die Induktion zur Gefäßneubildung in einer okkulten Mikrometastase spielt eine relevante Rolle in der Einleitung der metastatischen Kaskade (siehe Abbildung 1).

Die „tissue-specific colonization“ hängt darüber hinaus auch von Faktoren des umgebenden „Wirtsgewebes“ ab. (Wittekind et al. 1996), denn die Tumorzellen sind nicht in der Lage selbst den Knochen anzugreifen. Sobald diese in die Knochenmatrix eingedrungen sind, geben sie Wachstumsfaktoren wie z.B. Parathormon-related Protein (PTHrP) ab, das die Osteoklasten-Vermehrung und ihre Tätigkeit steuert (Lipton 2004, Eble et al. 1998).

Der Knochen stellt ein sehr günstiges Milieu für das Wachstum der Tumorzellen dar. Der Grund ist, dass in Knochen viele Faktoren mit chemotaktischem Potential als Wachstumsfaktoren für Tumorzellen gespeichert sind, besonders TGF- $\beta$ , sowie Prostaglandine, Zytokine und der blutblättchengebundene Wachstumsfaktor (PDGF) (Mundy 1997).

Die von den Knochen freigegebenen Faktoren wiederum regen die Tumorzellen zur Proliferation an. Gleichzeitig wird der Knochen stärker von Osteoklasten abgebaut. Die Tumorzellen und Osteoklasten fördern sich gegenseitig. In Folge dessen entsteht ein zerstörerischer Zyklus aus Knochenabbau und lokalen Tumorwachstums (Lipton 2004). Als Folge dessen nehmen sowohl die Qualität des Knochens als auch die Knochendichte ab (Clines et al. 2005). Die Metastasierung der Tumorzellen in den Knochen initiiert also eine komplizierte Kaskade.

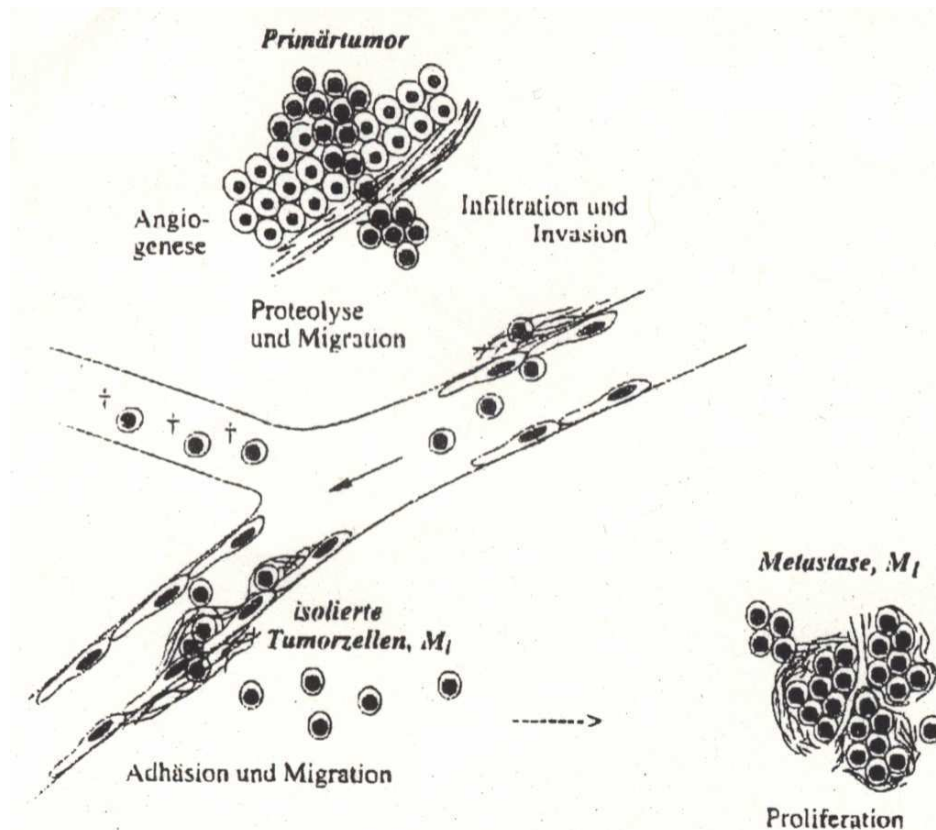


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Tumorzellmetastasierung (Pantel et al. 1997).

### 3.2. Metastasierungsweg

Eine Tumorausbreitung in das Skelettsystem ist auf vier Wegen möglich (Hansmann et al. 1998):

- 1) direkte Tumorausbreitung
- 2) lymphogene Metastasierung
- 3) hämatogene Metastasierung
- 4) intraspinale Metastasierung

Knochenmetastasen können das Skelett durch direkte Invasion des Primärtumors oder aus einer sekundären Lokalisation, wie z.B. von einem Lymphknoten aus erreichen. Die lymphatische Verbreitung zum Skelett ist selten. (Rosenthal 1997).

Die Mehrzahl der Knochenmetastasen entsteht durch primären Befall des Knochenmarks, und erfolgt vorwiegend auf hämatogenem Weg. Die Krebszellen müssen den Lungenkreislauf durchwandern und mit dem arteriellen Blutstrom in die Endgefäße gelangen (Gay et al. 1983). Im Bereich der Wirbelsäule finden sich aufgrund besonderer venöser Plexusformation auch direkte venöse Implantationsmetastasen.

Die Verteilung von Knochenmetastasen im Skelett entspricht weitgehend dem Intensitätsmuster seiner Durchblutung. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes sinkt hier auf ein Minimum und die Tumorzellen wandern über die Arteria nutritia in die Knochenmarkkapillaren. Hier finden sie sehr günstige Ansiedlungsbedingungen. Darum sind Metastasen in erster Linie im Bereich spongiöser Skelettanteile, wie Wirbelsäule und Becken, und im Markraum langer Röhrenknochen zu finden (Hecht et al. 1979).

Es finden sich auch Metastasen, die direkt in der Kortikalis lokalisiert sind, also primär eine Kortikaliszerstörung verursachen. Übergriffe des Tumors von außen auf die Kortikalis sind wesentlich seltener, aber von erheblicher biomechanischer Bedeutung für das Auftreten eventueller pathologischer Frakturen.

Das Vorkommen von Knochenmetastasen ist von der Art des Primärtumors abhängig. Häufig finden sich diese bei Mammakarzinomen, Hypernephromen, den Bronchial-, Prostata- und Schilddrüsenkarzinomen (Friedl et al. 1992, Wehner et al. 1966).

### **3.3. Metastasierungsformen**

Die Tumorzellen, die sich im Knochen ansiedeln, beeinflussen das natürliche, physiologische Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und Knochenabbau. Dabei kann das lokale Metastasenwachstum sowohl Osteoklasten als auch Osteoblasten stimulieren.

Daraufhin können sowohl die osteolytische als auch die osteoblastische Knochenmetastasen entstehen.

#### **3.3.1. Osteolytische Metastase**

Die osteolytische oder klastische Metastase findet sich vor allem beim Bronchialkarzinom aber auch dem Mammakarzinom und Hypernephrom. Diese Form ist fast immer für Spontanfrakturen verantwortlich. Der Knochen ist dabei demineralisiert und das Knochenmark zerstört.

Röntgenologisch erkennt man multiple, ausgedehnte, fleckige, herdförmige Aufhellungen mit einer unregelmäßigen Zerstörung des Knochens. Kortikalis und Spongiosa können an manchen Stellen völlig aufgelöst sein (Wehner et al. 1966).

Die osteolytischen Metastasen können die Knochenzerstörung direkt durch Destruktion von Knochenbälkchen oder indirekt über eine Aktivierung von Osteoklasten verursachen.

Bei dem Knochenabbau entstehen unter anderem Kollagenkomponenten, die die Tumorzellen anlocken, was zu Folge hat, dass der Tumor sich ausdehnen kann (Gay et al. 1983).

#### **3.3.2. Osteoblastische Knochenmetastase**

Tumorzellen beeinflussen das Skelett nicht nur durch osteolytische Metastasen, sondern auch durch einen osteoblastischen Prozess, der zum Knochenanbau führt (Mundy 1997, Gay et al. 1983). Die osteoblastischen Metastasen bestehen aus neuen überschüssigem Knochensubstrat, das durch stimulierte Osteoblasten gebildet wurde. Die abnorme Knochenablagerung führt ebenfalls zu einer Schwächung des Knochens durch Reduktion der Elastizität. Die Kalziumablagerung im Knochen ist röntgenologisch als Knochenverdichtung zu sehen, die sowohl isoliert und gleichmäßig als auch disseminiert und unregelmäßig auftreten kann (Wehner et al. 1966).

#### **3.3.3. Gemischt osteolytische/osteoblastische Metastasen**

Gemischte Metastasen haben ein gemischtes osteolytisch-osteoblastisches Muster. Bei jeder Knochenmetastase findet sich die Kombination Destruktion und Neuformation. Metastasen beim Bronchialkarzinom verhalten sich so häufig indifferent (Gay et al. 1983, Hansmann et al. 1998).

### 3.4. Diagnose von Knochenmetastasen

#### Klinische Diagnostik

Ziel der Diagnostik ist die Beurteilung der Tumordissemination. Wichtigste Funktion der klinischen Diagnostik ist es, die Wertigkeit der gefundenen Läsionen hinsichtlich Schmerzen, Frakturgefahr oder Neurologie zu bestimmen.

#### 3.4.1. Bildgebende Diagnostik

Zur Diagnosestellung der Knochenmetastasen können vielerlei Methoden behilflich sein, die einzeln oder kombiniert verwendet werden. Dazu gehören:

- Konventionelle Röntgenaufnahme in mind. 2 Ebenen
- Ganzkörperskelettszintigraphie
- Sonographie
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Computertomographie (CT)
- Labor

(Hansmann et al. 1998).

##### 3.4.1.1. Röntgendiagnostik

Die konventionelle Röntgenaufnahme in 2 Ebenen ist die primär immer notwendige Untersuchung. Sie ist zwar nicht sehr sensitiv, erlaubt aber als Summationsbild eine gute Beurteilung. Die Knochendestruktion ist in den Röntgenübersichtsaufnahmen nur bei einem Knochensubstanzverlust von über 50% zu erkennen (Friedl et al. 1992). Aufgrund geringer Sensitivität ist die konventionelle Röntgenaufnahme für die Untersuchung von Metastasierungen im Frühstadium nicht verwendbar. Für die Klärung in der Szintigraphie diagnostizierter markanter Knochensegmente, degenerativer Veränderungen oder alter Frakturen, ist die Röntgenaufnahme äußerst wertvoll. Sie wird auch zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes genutzt (Hansmann et al. 1998).

##### 3.4.1.2. Szintigraphie

Zur Erhebung eines Skelettgesamtstatus hat sich die Skelettszintigraphie vor allem bei osteoblastischen Foliae bewährt. Besteht eine pathologische Fraktur oder werden in der konventionellen Röntgenaufnahme Knochenmetastasen vermutet, so ist eine Durchführung der Ganzkörperszintigraphie zu empfehlen. Sie hat im Vergleich zur konventionellen Röntgendiagnostik die höhere Sensitivität; dadurch werden alle (auch degenerative) Knochenumbauvorgänge erfasst. Jedoch hat die Szintigraphie eine niedrige Spezifität. Zeigen sich konzentrierte Speicherungen in der Szintigraphie, deutet das auf eine vermehrte Osteoblasten Tätigkeit.

Die Szintigraphie ist nur bei einer Aufbauaktivität des Knochens positiv, wie dies bei osteoblastischen oder gemischten Metastasen der Fall ist. Osteolytische Metastasen, die auch gehäuft beim Bronchialkarzinom auftreten, sind dagegen in vielen Fällen szintigraphisch negativ. Die meisten Skelettmetastasen, auch osteolytische Herde, besitzen mindestens marginal

die Fähigkeit von Knochenanbau, der in der Szintigraphie nachweisbar ist (Hansmann et al. 1998). Jedoch bietet die Szintigraphie, als Screeningmethode, bei symptomatischen Patienten den Vorteil der gesamten Skelettdarstellung. In diesen Fällen mit positivem szintigraphischen Befund ist immer eine Röntgenuntersuchung des befallenen Skelettabschnitts in 2 Ebenen erforderlich. Zeigt sich im Szintigramm ein auffälliges Bild, so schließen sich zusätzliche Untersuchungen an. Dafür können sich, außer den schon erwähnten Röntgenaufnahmen, CT und MRT eignen (Friedl et al. 1992).

Die Szintigraphie wird auch als Verlaufskontrolle bei diagnostizierten ossären Metastasen eingesetzt. Die szintigraphische Untersuchung gehört erfahrungsgemäß routinemäßig zu der Nachuntersuchung der Tumore, die häufig in die Knochenstruktur metastasieren (Hansmann et al. 1998). In letzter Zeit haben sich gerade bei osteolytischen Läsionen aufgrund der höheren Sensitivität (Hypernephrom, Multiples Myelom) die Ganzkörper-MRT oder Ganzkörper-CT bewährt (Baur et al. 2004).

#### **3.4.1.3. Sonographie**

Weichteilinfiltrationen oder reine Weichteilprozesse sind mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung an den Extremitäten gut zu erkennen (Friedl et al. 1992). Praktisch spielt diese Methode bei der wesentlich besseren Aussagekraft der MRT keine wesentliche Rolle mehr.

#### **3.4.1.4. Computer- und Magnet-Resonanz-Tomographie (CT, MRT)**

Die Computer- und die Magnetresonanztomographie sind in der radiologischer Diagnostik weiterführend. Sie werden besonders in der Wirbelsäulenuntersuchung unentbehrlich (Hansmann et al. 1998). Mit Hilfe der Computertomographie und Magnetresonanztomographie ist eine genauere Analyse der Knochendestruktion möglich (Friedl et al. 1992). Die Computertomographie (CT) liefert multiplanare, hochaufgelöste Schnittbilder des Knochens. Sie zeigt eher als das herkömmliche Röntgenbild auch minimale Osteolysen und vermag auch schwierige Lokalisationen wie die Wirbelbogen gut dazustellen. Die CT wird auch oft vor der Operation zur Darstellung der Ausdehnung der Knochendestruktion verwendet.

Mit der Magnetresonanztomographie lassen sich ebenfalls multiplanare Schnittbilder erstellen (Hansmann et al. 1998). Bei nachgewiesenen Knochenmetastasen ist die MRT, dank ihrer hohen Sensitivität und Spezifität, die optimale Bildgebung (Steinborn et al. 2000). In Fällen, in denen man durch Röntgenaufnahmen einen szintigraphisch oder klinisch auffälligen Befund nicht klären kann, ist die MRT sinnvoll. Die MRT eignet sich besser für die Suche nach Knochenläsionen als die Szintigraphieuntersuchung (Steinborn et al. 2000, Hansmann et al. 1998). Die Computertomographie verfügt über eine genauere Darstellung der Knochendestruktion, die MRT ist besser bei der Weichteilinfiltration einzusetzen. Die Weichteilinfiltration kann an den Extremitäten z.B. in Gelenknähe, im Wirbelsäulenbereich oder bei der Frage der Gefäß- und Nerveninfiltration von großer Bedeutung sein (Friedl et al. 1992).

Bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom hat sich die Diagnosegenauigkeit durch eine Positronenmissiontomographie verbessert. Extrathorakale Läsionen werden damit häufig primär diagnostiziert (Marom et al. 2006).

#### **3.4.2. Biopsie**

Entscheidend für die Diagnostik ist die Untersuchung von Gewebeproben. Dazu dient die Biopsie. Die Genauigkeit einer Nadelbiopsie ist oft von der Natur der Knochenmetastasen ab-

hängig (Rosenthal 1997). Bei Auftreten einer knöchernen, suspekten Läsion muss an das Vorliegen eines primären Tumors aber auch an nicht maligne Veränderungen gedacht werden. Vor einer operativen Therapie sollte eine Biopsie erfolgen. Die computertomographisch gesteuerte, perkutane Knochenbiopsie bietet die Möglichkeit der minimal invasiven Histologiegewinnung auch bei problematischen Lokalisationen. Besitzt der Tumor eine Weichteilkomponente, kann die histologische Untersuchung intraoperativ unter Schnellschnittbedingungen durchgeführt werden. Erst wenn bei der feingeweblichen Untersuchung Tumorzellen bestätigt werden, ist die Diagnose gesichert. Dies vermeidet unnötig ausgedehnte Eingriffe bei benignen Läsionen (Friedl et al. 1992, Hansmann et al. 1998).

### **3.4.3. Klinische Leitsymptome**

Die Skelettmetastasen wachsen meistens latent, ihre Manifestation macht sich oft bei instabilen Knochen durch Schmerzleiden und eingeschränkte Beweglichkeit bemerkbar. Das therapeutische Vorgehen bei Knochenmetastasen ist von vielen Faktoren abhängig. Der klinische Zustand des Patienten wie der Grad der Schmersymptomatik, Instabilität, pathologische Knochenbrüche oder neurologische Ausfälle entscheiden über die Therapieindikation (Wirbel et al. 1995).

#### **3.4.3.1. Schmerzen**

Knochenmetastasen sind selten symptomlos; sie sind normalerweise mit Knochenschmerzen verbunden. Die Vorgänge, die für Knochenschmerzen verantwortlich sind, sind noch schlecht verstanden, aber sie scheinen Konsequenz einer Osteolyse zu sein (Mundy 2002). Das häufigste Symptom ist der lokalisierte Spontanschmerz oder Belastungsschmerz, der im Laufe von Wochen und Monaten zunimmt. Der Schmerz ist primär auf die Dehnung des Periostes zurückzuführen, durch direkten Tumorwachstumsdruck oder durch Stabilitätsverlust des Knochens nach Tumorbau, wodurch schmerzauslösende Substanzen emittiert werden können (Haase et al. 1978). Je nach Lokalisation und Ausdehnung der Metastasierung können die Schmerzen von leichten rheumatoiden Beschwerden bis zu heftigsten Schmerzsyndromen mit vollständiger Immobilisierung des Patienten variieren (Sonntag 1969). 50-80% aller Patienten mit Knochenmetastasen leiden unter ausgeprägten Schmerzen, die sehr heftig sein können, je nachdem in welchem Erkrankungsstadium sich der Patient befindet. Eine Erklärung dafür ist die Nähe der Metastasen zum schmerzsensiblen Periost oder zu Gelenkanteilen. Die Tumorzellen sezernieren Mediatorsubstanzen, z.B. Prostaglandine, und führen so zum entzündlichen Begleitödem (Wirbel et al. 1995).

#### **3.4.3.2. Pathologische Frakturen**

Durch den Einfluss der Tumorzellen in Knochen wird die Knochenstruktur umgewandelt. Die Knochenstabilität wird beeinträchtigt; dabei steigt die Gefahr durch Knochendeformation und Spontanfraktur. Etwa 2-10 % der Knochenmetastasierungen führen so zu einer pathologischen Fraktur (Sattel et al. 1984, Wirbel et al. 1995). Pathologische Frakturen entstehen bereits in Situationen, denen ein normaler Knochen standhalten würde. Nach trivialen Traumen oder schon bei physiologischer Beanspruchung kann es dabei zur Fraktur kommen. Frakturen treten häufig in den lasttragenden Knochen sowie in Wirbelkörpern und in den proximalen Enden der langen Knochen auf. Schmerzen sind erste Anzeichen für drohende Frakturen. Fort-

geschrittene ossäre Metastasen führen oft zu spontanen Brüchen (Schmidbauer et al. 1992, Mundy 2002).

### **3.4.3.3. Neurologische Komplikationen**

Neben den Schmerzen können, je nach Lage der Fraktur, andere Symptome und Folgen wie z.B. Nervenschäden und Lähmungen auftreten. Osteolytische Knochenmetastasen können zur Fraktur von einem oder mehreren Wirbelkörpern führen. Infolgedessen besteht die Gefahr, dass es zur vollständigen Immobilisation des Patienten und neurologischen Komplikation bis hin zum Querschnittsyndrom kommen kann. Nervenkompressionssyndrome können auch gelegentlich bei osteoblastischen Läsionen aufgrund des knöchernen Wachstums auftreten (Mundy 1997, Sonntag 1969).

### **3.4.4. Labor**

Laborchemisch finden sich bei osteolytischen Metastasen häufig eine Hyperkalzämie sowie eine Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung. Bei osteoblastischen Skelettveränderungen ist die alkalische Phosphatase erhöht und Kalzium kann vermindert sein (Sattel et al. 1984).

### **Hyperkalzämie**

Eine Hyperkalzämie tritt häufig bei Knochenmetastasen mit osteolytischem Charakter auf. So werden Peptide durch die Tumorzellen produziert, die auch eine Hauptrolle in der Pathophysiologie der Hyperkalzämie spielen. Diese Faktoren sind besonders wichtig, wenn sie in großen Mengen am Ort der Knochenmetastase produziert werden (Mundy 1997).

Bilden sich sehr große beziehungsweise mehrere Skelettmetastasen, kann es zu einem beschleunigten Abbau der Knochensubstanz und dadurch zu einer erhöhten Kalziumfreisetzung und Erhöhung des Blutkalziumspiegels kommen. Ein erhöhter Kalziumspiegel im Blut wird vor allem auch beim Bronchialkarzinom nachgewiesen. Die Hyperkalzämie kann dabei auch durch eine Parathormon-ähnliche Substanz aus dem Tumor verursacht werden.

Durch hohe Serumkalzium-Werte kann es zu schweren Komplikationen, wie Belastung der Nierenfunktion, eine Myasthenie und schlimmstenfalls zum Koma kommen (Gay et al. 1983). Bei einer Hyperkalzämie mit Knochenmetastasen stehen die Bisphosphonate als bewährte Behandlung zur Verfügung.

### **3.4.5. Therapieoptionen**

#### **3.4.5.1. Allgemein**

Die Behandlung von Knochenmetastasen richtet sich natürlich nach klinischen Leitsymptomen (Wehner et al. 1966). Zweck der operativen Handlungen ist der Funktionserhalt der Knochen durch Prävention vor drohenden pathologischen Frakturen und/oder drohender Nervenkompression oder die Wiederherstellung der Stabilität bei pathologischen Frakturen des betroffenen Skelettabschnitts. Ein bedeutender Aspekt ist dabei die Beseitigung der Schmerzen; eine signifikante Besserung der Lebensqualität ist dadurch möglich (Gay et al. 1983). Die

Prävention eines lokalen Metastasenrezidives spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle bei der Therapie der Knochenmetastasen.

### **3.4.5.2. Operative Therapie**

Eine möglichst schnelle Wiederherstellung der Beweglichkeit und Belastbarkeit der betroffenen Extremität, die Beseitigung oder Linderung von Schmerzen, das Vermeiden von Komplikationen und die unmittelbare Verbesserung der Pflegesituation ist primäres Ziel der Behandlung von Knochenmetastasen.

Verschiedene Osteosynthesen und prothetische Verfahren kommen bei pathologischen oder drohenden Frakturen zur Anwendung. Die häufigsten Osteosyntheseverfahren bei pathologischen Frakturen der oberen Extremitäten sind Verbundosteosynthesen, um einen Defekt im Knochen durch künstliches Material zu überbrücken und gleichzeitig zu stabilisieren (Schmidbauer et al. 1992, Sattel et al. 1984). Aufgrund der Gefahr der lokalen Tumorprogression mit sekundärer Instabilität und Reoperationsnotwendigkeit bei lokal intraläsionären Verfahren ist es grundsätzlich empfehlenswert die Metastasenresektion durchzuführen, soweit diese ohne Funktionsverlust ist (Friedl et al. 1992, Gay et al. 1983).

Da es sich bei pathologischen Frakturen überwiegend um einfache quere, kurze und schräge Brüche handelt, die darüber hinaus bei Verwendung von Knochenzement keine ideale Reposition benötigen, ist die Operationsdauer kurz und belastet den Patienten wenig (Ganz et al. 1973).

Die Resektion der Skelettmetastasen ist bis auf wenige Ausnahmen (z.B. Nierenzellkarzinom) (Fottner et al. 2010, Staehler et al. 2010) nur unter palliativen Gesichtspunkten zu betrachten. Der Grund ist die Streuung des Tumors über die Blutbahn in das Knochenmark, die offenbar zur multiplen Metastasierung führt (Graupe et al. 1996, Dürr et al. 1999).

### **3.4.6. Indikation zur Operation**

Grundsätzlich ist die Indikation zu operativen Eingriffen bei metastatisch bedingten Frakturen oder drohenden Extremitätenfrakturen, sowie bei Instabilität oder Wirbelkörperkollaps mit drohender Neurologie gegeben. Eine rasche Mobilisierung und vor allem Schmerzbefreiung sind entscheidend (Sattel et al. 1984). Knochenmetastasen verursachen als Hauptsymptom Schmerzen, während die fortschreitende Knochendestruktion zur Spontanfraktur führt. Sowohl die schmerzhafte Osteolyse als auch die pathologische Fraktur stellen prinzipiell eine Indikation zur Operation dar (Gay et al. 1983).

#### **3.4.6.1. Absolute Operationsindikation**

Als Operationsindikation ist die operative Versorgung pathologischer Langknochen-, Beckenfrakturen mit Berücksichtigung des Hüftgelenks sowie instabile Metastasen der Wirbelkörpern anzusehen (Wirbel et al. 1995, Sabo et al. 1998).

Beim Vorliegen einer pathologischen Fraktur oder Knochenmetastase besteht eine dringende Operationsindikation:



1. bei solitären Skelettmetastasen bei entferntem Primärtumor z.B. bei Nierenzellkarzinom.
2. bei pathologischen Frakturen unabhängig von der Eigenschaft der Metastasierung bei ausreichendem Allgemeinzustand und unabhängig von der Prognose des Grundleidens des Patienten.
3. bei starken Schmerzen und bei guter chirurgischer Zugänglichkeit.
4. bei jedem Zweifel am Vorliegen einer Knochenmetastase zur bioptischen Klärung (Salzer et al. 1972, Sattel et al. 1984).

Die chirurgischen Eingriffe werden erstrangig und notfallmäßig indiziert, wenn pathologische und sich akut verschlechternde spinale Kompressionssyndromen auftreten (Wirbel et al. 1995). Der durch die Operation zu erwartende Erfolg an Schmerzlinderung, Funktionsprofit, Pflegebegünstigung und die Veränderung der seelischen Situation und damit der Lebensqualität rechtfertigen die Operationsrisiken für viele Patienten (Sabo et al. 1998).

#### **3.4.6.2. Relative Operationsindikation**

Relative Operationsindikationen ergeben sich:

1. bei drohenden Frakturen mit multiplen Metastasen.
2. bei pathologischen Frakturen und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten.
3. bei therapieresistenten Schmerzen, die durch konservative Maßnahmen allein nicht beherrscht werden können.
4. bei ungünstiger Zugänglichkeit und damit wesentlicher Erhöhung des Operationsrisikos (Sattel et al. 1984, Salzer et al. 1972).

Bei prophylaktischer Stabilisierung eines drohenden pathologischen Knochenbruchs („impending“ oder imminent pathologic fracture“) ist der Gewinn an Überlebenszeit zwar umstritten, dennoch ist die Vermeidung der Schmerzen und die Verminderung der Komplikationsrate unumstrittene Indikation für die prophylaktische Versorgung (Sabo et al. 1998).

#### **3.4.7. Kontraindikation**

Kontraindikationen zur operativen Versorgung von Knochenmetastasen bestehen bei schwerstkranken, moribunden Patienten, bei denen eine Narkose lebensgefährlich sein könnte. Gegen die Operation sprechen auch schwere Begleiterkrankungen, die die postoperative Komplikationsrate erhöhen sowie generalisierte Skelettmetastasen nach sich ziehen können. Viszerale Metastasen stellen keine Kontraindikation zur Operation dar (Wirbel et al. 1995). Weniger sinnvoll erscheint eine Operation, wenn die potenzielle Überlebenszeit weniger als 4 bis 6 Wochen beträgt (Gay et al. 1983). Wenn aus der operativen Therapie keine Lebensverlängerung und keine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten folgen, ist unter diesen Umständen die konservative Schmerztherapie und Strahlentherapie geeigneter (Sattel et al. 1984, Salzer et al. 1972).

### 3.5. Konservative Therapie

#### 3.5.1. Strahlentherapie

Knochenmetastasen sind im Allgemeinen sehr strahlensensibel (Wehner et al. 1966). Die Strahlentherapie ist vor allem bei Oligometastasierung geeignet. Bestrahlt wird, besonders bei multiplen Knochenmetastasen, „der Ort der Not“, d.h. der Bezirk von dem der Schmerz ausgeht oder die Knochenregion, die für den Erhalt der Stabilität erforderlich ist. Die Strahlentherapie soll das Wachstum der Knochenmetastasen unterbrechen oder bremsen und die Wiederherstellung eines normalen Gleichgewichtes zwischen Knochenab- und -aufbau ermöglichen. Dadurch können drohende Frakturen verhindert und einer beginnenden Rückenmarkskompressionen vorgebeugt werden (Haase et al. 1978). In der palliativen Versorgung der ossären Metastasen ist die Strahlentherapie von großer Bedeutung. Bis an die 20% der Patienten mit Knochenmetastasen werden bestrahlt. Die Lebensqualität ist hier ein wesentliches Zielkriterium. Mit alleiniger Bestrahlung ist es möglich Schmerzen zu beseitigen, das Fortschreiten der Metastasierung aufzuhalten und die Remineralisation des Knochens einzuleiten. Um eine optimale, palliative Versorgung erreichen zu können, wird eine einmalige Gabe von 8Gy bevorzugt, da hiermit eine effektive Schmerzbeseitigung und zugleich durch die geringe Strahlenbelastung eine Erhaltung der Lebensqualität ermöglicht wird. Wird der Wert in erster Linie auf Remineralisation gelegt, wird das Fraktionierungsschema bevorzugt, z.B. mit 10mal 3Gy. Dadurch kann ein besserer therapeutischer Erfolg erreicht werden. Erst 3-6 Wochen nach Beendigung der Therapie sind Zeichen einer Rekalzifizierung röntgenologisch zu sehen.

Patienten, die eine solitäre Metastase aufweisen, und Patienten mit längerer Lebenserwartung, insbesondere mit einer frakturgefährdeten Osteolyse, werden mit „kurativer“ Dosis behandelt, um eine Tumorzellzerstörung zu erreichen. Die palliative Bestrahlungstherapie wird routinemäßig angewendet, trotzdem bestehen keine eindeutige Vorgaben für die ideale Dosis und Fraktionsschema (Koswig et al. 1999, Koswig, Budach 1999, Haase et al. 1978, Eble et al. 1998). Überwiegend jedoch ermöglicht die Anwendung der Strahlentherapie bei metastasenbedingten Schmerzen ihre schnelle Abschwächung. Das ist in 70-90% der Fälle möglich, wobei völlige Schmerzfreiheit in 50-70% erreichbar ist (Haase et al. 1978).

Die gezielte begrenzte Bestrahlung ist von größte Bedeutung in der Palliativtherapie der Knochenmetastasen. Die Grundvoraussetzungen für die Indikation sind der Verbreitungsgrad, die Lokalisierung der zu bestrahlen Metastasen, die geschätzte Lebensdauer und vor allem die Art der die Lebensqualität mindernden Krankheitssymptome (Eble et al. 1998, Haase et al. 1978).

Leider sind bei bis zu 60% aller Patienten mit Tumorerkrankung keine kurativen Maßnahmen möglich. Aus diesem Grund ist es wichtig diese Patienten symptomatisch zu behandeln, um die Lebensqualität verbessern zu können (Koswig et al. 1999).

Eine auftretende Querschnittslähmung und pathologische Frakturen beeinflussen enorm die Lebensqualität des Tumorpatienten. Durch zeitig durchgeführte Bestrahlung, auch ohne operatives Vorgehen, könnte das vermieden werden (Hansmann et al. 1998, Heyszl 1980).

#### 3.5.2. Chemotherapie

In der Chemotherapie vernichten die Zytostatika die schnellstens wachsenden Tumorzellen. Die chemotherapeutischen Medikamente werden durch intravenöse Injektion verabreicht, dadurch erreichen sie jedes Körperteil, vor allem den Primärtumor und auch die Metastasierung.

gen. Die negativen Seiten der Chemotherapie sind die teilweise enormen unerwünschten Wirkungen. In den meisten Fällen bekommen die Tumorpatienten mit ossären Metastasen zugleich zu der Chemotherapie eine Hormonbehandlung.

Eine Hormontherapie hat sich bei Metastasen des Bronchialkarzinoms als nicht geeignet erwiesen.

Die Chemotherapie hat sich bei dem kleinzelligen Bronchialkarzinom bewährt. Bei metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen profitieren lediglich Patienten in befriedigendem klinischem Zustand (Reichardt 1998). Bei früher entdeckten ossären Metastasen kann eine zielgerichtete Chemotherapie durchgeführt werden (Hansmann et al. 1998).

Die Strahlen- sowie chirurgischen Therapien der Knochenmetastasen sind lokale Behandlungen. Abgesehen von einer Solitärmetastase besteht beim Auftreten von Knochenmetastasen bereits eine Generalisation der Tumorerkrankung. Deshalb sollte zur lokalen Therapie die Systemtherapie hinzukommen.

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom kommt eine zytostatische Therapie in Frage (Haase et al 1978).

### 3.5.3. Bisphosphonate

Bisphosphonate sind ein wichtiger Bestandteil der systematischen Therapie von Knochenmetastasen auch bei Patienten mit Bronchialkarzinom, vor allem zur Schmerzreduktion (Gralow et al. 2007).

Bisphosphonate wurden zuerst zur Therapie von Patienten mit Osteoporose zugelassen. Sie hemmen einen osteoklastisch eingeleiteten Knochenabbau, was wiederum in der Therapie der Hyperkalzämie und bei Schmerzen nützlich ist. Die Bisphosphonate führen jedoch nicht zur Verbesserung der Überlebensdauer (Viale et al. 2003), zumindest nicht beim Bronchialkarzinom.

Das therapeutische Ziel bei der Bisphosphonatindikation ist die Normalisierung der tumorbedingten überschießenden Osteoklastenaktivität. Die therapeutische Wirksamkeit beruht auf der hohen Affinität der Bisphosphonate zu Knochenoberflächen. Sie werden von Osteoklasten aufgenommen und induzieren wiederum in der Zelle apoptotische Vorgänge. Die Folge ist die Reduktion der Anzahl der Riesenzellen (Osteoklasten) durch Hemmung ihrer Bildung und/oder durch Verkürzung ihrer Lebensdauer (Lipton 2004, Mundy 1999, Orr et al. 2000, Ross 2003, Grauer et al. 1998).

Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, traten wesentlich weniger Frakturen auf. Zusätzlich zeigen klinische Daten, dass Bisphosphonate nicht nur einen osteoklastisch verursachten Knochenverlust hemmen können, sondern auch eine mögliche Wirkung auf die Tumorweiterentwicklung vorweisen (Lipton 2004, Coleman 2004). Bei Patienten mit Knochenmetastasen vermindert die Gabe von Bisphosphonaten die skelettale Morbidität. Die Behandlung mit Bisphosphonaten sollte direkt nach der Diagnosestellung beginnen. Sie soll auch so lange fortgeführt werden, bis sie klinisch nicht mehr relevant wird (Ross et al. 2003).

### Unerwünschte Wirkungen der Bisphosphonate

Im Vergleich zu klassischen zytostatischen Substanzen sind Komplikationen und unerwünschte Wirkungen unter Bisphosphonaten selten; sie sind gut verträglich.

Die **Akute-Phase** beinhaltet grippeartige Symptome, die relativ häufig nach der erstmaligen Bisphosphonatenapplikation beobachtet werden (Hortobagyi et al. 1998, Rosen et al. 2004, Body et al. 2003).

Zu den **gastrointestinalen unerwünschten Wirkungen** bei oraler Anwendung der Bisphosphonate gehören Schleimhautentzündungen. (De Groen et al. 1996, Watts et al. 1999, Marshall 2002). Betroffen sind meistens die Patienten, bei denen parallel refluxbedingte Beschwerden bestanden. (Adami et al. 1996).

Bei intravenöser Applikation und schneller Infusion höherer Dosen kann es zur Ausbildung einer akuten **Nephrotoxizität** kommen. Eine Kumulation der Bisphosphonate mit konsekutiver Zerstörung der Nierenzelle hat eine Nephritis und Nierenversagen zur Folge (Diel et al. 1999).

**Osteonekrose des Kieferknochens** ist zwar sehr selten, aber sie gehört zu den schwerwiegenden Komplikationen. Klinisch bietet sich typischerweise das Bild schmerzhafter Ulzerationen mit einem chronisch freiliegenden Kieferknochen (Gralow et al. 2007, Marx 2003).

### 3.6. Nachbehandlung

In jedem Fall wird eine onkologische Nachbehandlung angestrebt, um durch gezielte Maßnahmen (Radiotherapie, Bestrahlung, usw.) die Tumorprogression aufzuschieben oder in seltenen Fällen sogar zu stoppen (Muhr et al. 1981).

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Auswahlkriterien und Untersuchungsvorgang

In dieser Arbeit wurden retrospektiv anhand der Krankenakten Daten von 58 konsekutiven Patienten mit einem Bronchialkarzinom und einer Operation aufgrund von Skelettmetastasen im Zeitraum zwischen 1980 bis 2005 in der Orthopädischen Poliklinik Großhadern der LMU München ausgewertet. Die Patientendaten wurden den Patientenakten der Klinik entnommen. Eine Patientin konnte, aufgrund Aktenmangels, nicht berücksichtigt werden. Bei den Patienten, die nicht mehr zur Nachsorgeuntersuchung eingetroffen sind, wurden die Überlebensdaten durch telefonische Nachfrage bei dem behandelnden Allgemeinarzt oder bei der Familie erhoben. Ende der Auswertung war Dezember 2006. Dokumentiert wurden Lokalisation, Klinik, operative Verfahren, Lokalisation und Anzahl der Viszeral- und Knochenmetastasen, Komplikationen nach den Operationen sowie Rezidive und Überlebenszeiten.

Mittels eines Erhebungsbogens (siehe Anhang) wurden folgende Daten untersucht:

#### Allgemeines bzw. Präoperativ

1. Art des Primärtumors
2. Datum der Erstdiagnose
3. Diagnose durch Knochenmetastasen (Ja/Nein)
4. Beschwerden vor der Operation:  
Schmerzen, Fraktur, Neurologie, Schwellung (Ja/Nein)
5. Beschwerdebeginn
6. Viszerale Metastasen
7. Alter, Geschlecht

#### Operation

8. Art und Datum des operativen Eingriffes
9. Quantität und Lokalisierung der Knochenmetastasen
10. R-Status      R0      R1      R2
11. Primärtumor noch vorhanden
12. Weitere Metastasen

#### Postoperativ

13. Komplikationen nach der Operation
14. Chemotherapie, Strahlentherapie, Hormontherapie
15. Lokalrezidiv mit und ohne Behandlung
16. Postoperative weitere Metastasen
17. Weitere Karzinomerkrankungen
18. Letzter Patientenkontakt
19. Todesdatum
20. Tod am Tumor      ja/nein

Die Überlebenszeiten wurden aus den Patientenakten der Uniklinik, durch Nachfrage bei Angehörigen, behandelnden Allgemeinärzten und dem Tumorzentrum ergänzt.

## **4.2. Statistische Methoden**

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von Zeitpunkt des operativen Eingriffs bis zum Tode oder zum letzten Informationsdatum. Von den ausgewerteten Patientendaten ( $n=58$ ) waren 50 Patienten in dem Zeitraum von 1980-2005 verstorben. Fünf Patienten haben zum Stichtag gelebt, zu drei weiteren Patienten konnten keine postoperativen Informationen eingeholt werden. Für diese acht Patienten wurde die Beobachtung im Sinne der Kaplan-Meier-Statistik als zensiert gewertet.

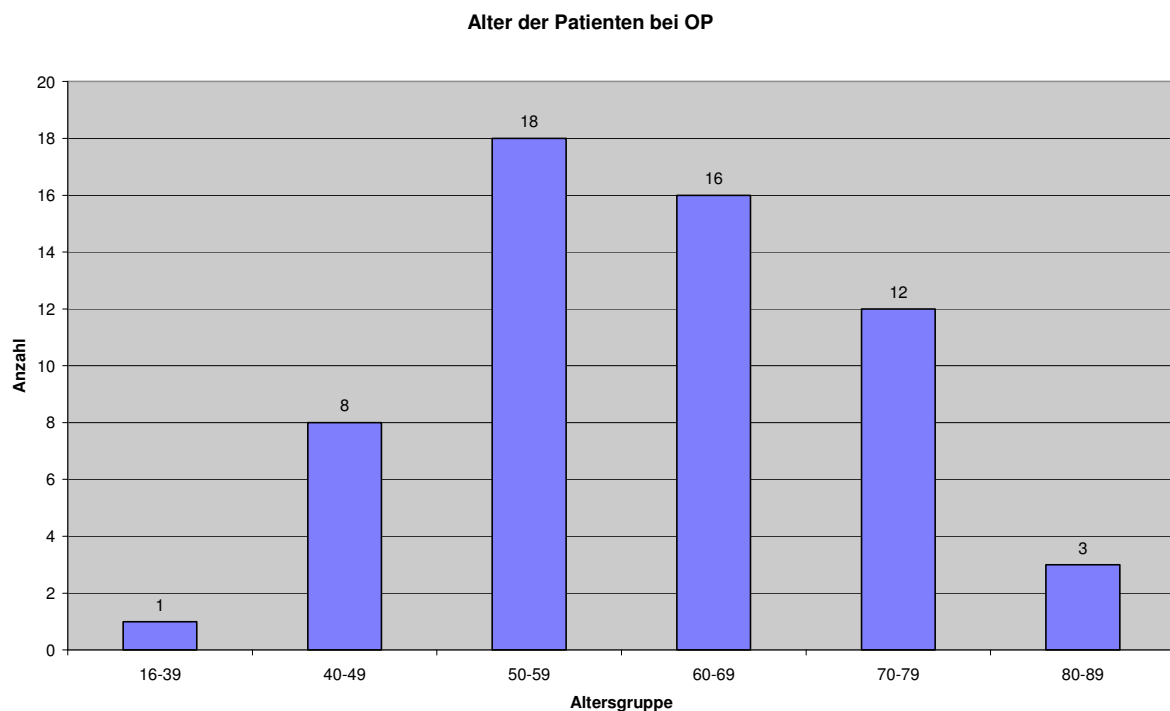
Überlebenszeiten wurden nach dem Verfahren von Kaplan-Meier berechnet, der Logrank Test wurde für die univariate Analyse angewandt. Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gesehen. Die Evaluation potentieller prognostischer Verfahren erfolgte anhand des Cox-Regressionsmodelles. Zur Berechnung wurde MedCalc in der Version 9.3.2.0 verwandt.

## 5. Ergebnisse der Studie

### 5.1. Häufigkeiten

#### 5.1.1. Anzahl der Patienten, sowie Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Krankengut lag zum Zeitpunkt der OP das Alter bei Patienten mit Knochenmetastasen bei Bronchialkarzinom zwischen 16 und 89 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 61,5 Jahre, der Median lag bei 62 Jahren. Abbildung 2 liefert eine Übersicht über die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der OP.

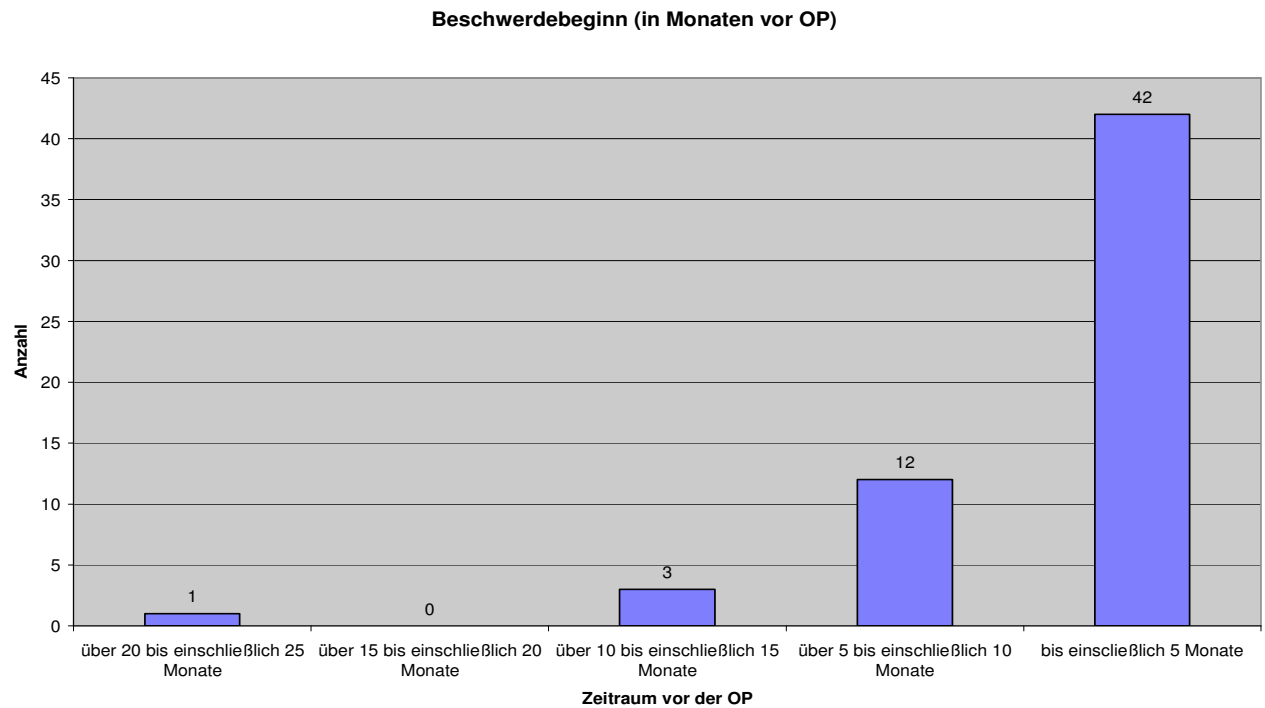


**Abbildung 2: Patientenalter bei OP**

Ein Blick auf die Geschlechterverteilung ergibt 48 Männer (entspricht 83%) und 10 Frauen (entspricht 17%).

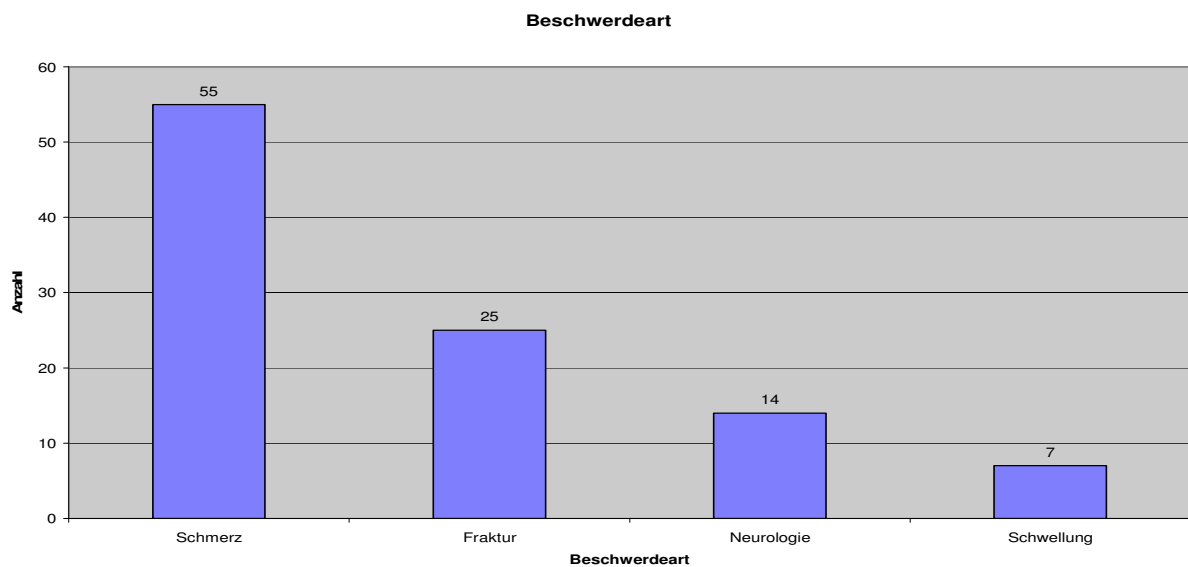
#### 5.1.2. Beschwerdebeginn und Art

Bei unserem Kollektiv traten die Beschwerden zwischen 0,4 und 24,7 Monate vor der Operation der Knochenmetastasen auf. Der Durchschnitt lag bei 4,2 Monaten, der entsprechende Median beträgt 3,1 Monate. Wie dem folgenden Diagramm zu entnehmen ist lag der Beginn der Beschwerden bei den meisten Patienten (93%) zum Zeitpunkt der Operation nicht länger als 10 Monate zurück (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3: Beschwerdebeginn (in Monaten vor OP)**

Rund 55 von 58 Patienten litten bereits im Anfangsstadium der Metastasierung unter Schmerzen, die ihre Lebensqualität stark beeinträchtigten. Die weitere Klinik ist der Abbildung 4 zu entnehmen.



**Abbildung 4: Beschwerdeart**



### 5.1.3. Histologie und Operationszeitpunkt

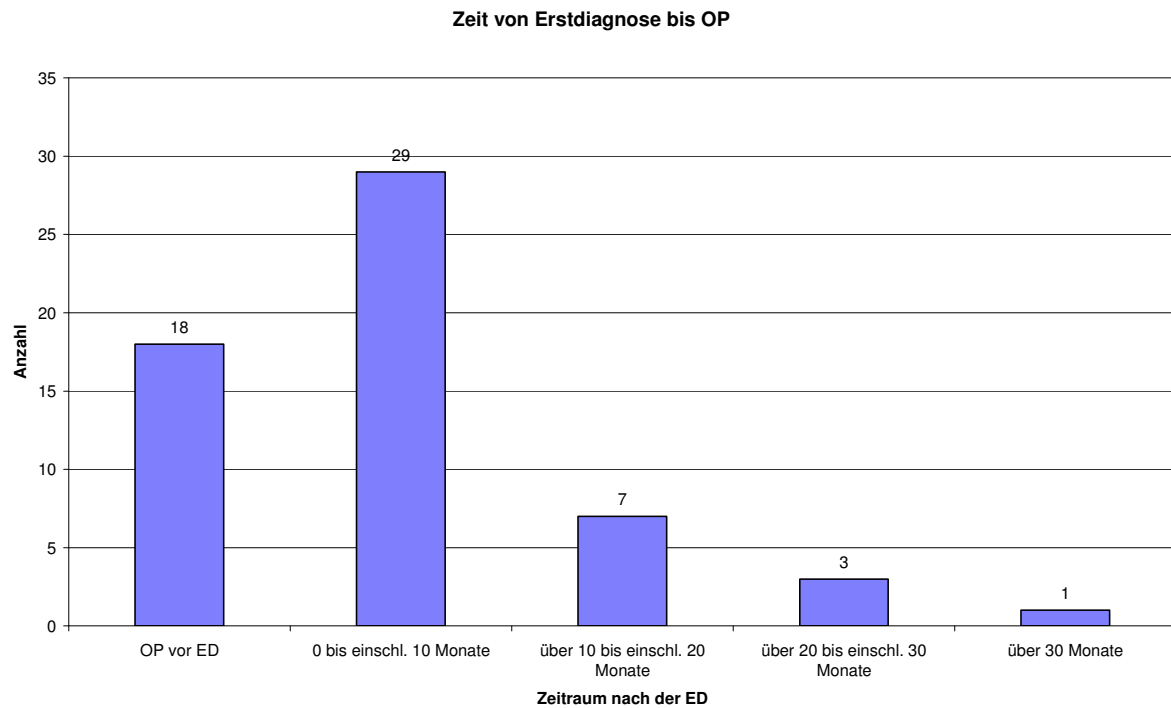
Die Häufigkeiten der histologischen Subtypen des Bronchialkarzinoms sind im Folgenden tabellarisch aufgeführt:

Art des Bronchialkarzinoms:	Anzahl Patienten	Summe	Anteil am Gesamtkollektiv	Summe
<b>Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom:</b>		<b>46</b>		<b>79%</b>
Adenokarzinom	32		55%	
Platenepithelkarzinom	8		14%	
Großzelliges Karzinom	6		10%	
<b>Kleinzelliges Bronchialkarzinom</b>	8	<b>8</b>		<b>14%</b>
<b>Sonstige:</b>		<b>4</b>		<b>7%</b>
Undifferenziertes Karzinom	3		5%	
Unbekannter Subtyp	1		2%	

**Tabelle 1: Häufigkeit der histologischen Subtypen**

### Zeitpunkt der operativen Intervention

Bei 18 der 58 Patienten (31%) wurde die Operation der Knochenmetastasen *vor* der Diagnose des Bronchialkarzinoms durchgeführt. Stellt man eine Statistik für die Zeit zwischen Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms und der Operation der Knochenmetastasen auf und rechnet man die Zeiten dieser 18 Patienten als *negative* Werte ein, so liegt der Median beim Kollektiv bei 0,5 Monate und der Durchschnittswert bei 5,5 Monaten. Lässt man die Zeiten dieser 18 Patienten unberücksichtigt, da bei ihnen die Operation der Knochenmetastasen vor der Diagnose des Bronchialkarzinoms erfolgte, so ergibt sich als Median für die Zeit zwischen Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms und der Operation der Knochenmetastasen ein Wert von 1,2 Monaten und als Mittelwert 8,4 Monate. Die Diskrepanz zwischen Median und deutlich höherem Durchschnittswert ist bei beiden Rechenarten auf einen hohen Maximalwert von 121,9 Monaten zurückzuführen, der bei einem Patienten auftrat. Der Median ist eher geeignet, diesen „Ausreißer“ zu nivellieren. Der rechnerische Minimalwert beträgt -2,1 Monate und erklärt sich aus der bereits erwähnten Tatsache, dass bei 18 Patienten die Operationen der Knochenmetastasen *vor* der Diagnose des Bronchialkarzinoms durchgeführt wurden. Als Minimalwert der positiven Werte, also der Patienten, bei denen die Operationen der Knochenmetastasen *nach* der Diagnose des Bronchialkarzinoms erfolgten, ergeben sich 0,10 Monate. Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeit der Operation in Zeiträumen nach der Erstdiagnose.



**Abbildung 5: Zeit von Erstdiagnose bis OP**

Es ist leicht zu erkennen, dass der Prozentsatz der innerhalb von 10 Monaten nach Erstdiagnose operierten Patienten bei ca. 50% liegt bzw. bei ca. 72%, falls man die Patienten mit Operationen der Knochenmetastasen *vor* der Diagnose des Bronchialkarzinoms außer Acht lässt.

#### 5.1.4. Metastasierung in Knochen

In dem Knochensystem war die Wirbelsäule öfters betroffen: BWS mit 41% aller Patienten (24 Fälle), LWS mit 31%, HWS mit 16%; gefolgt von den Rippen mit 28%, Femur mit 26%, Os ilium mit 21% und Humerus mit 12%. Os sacrum und Trochanter waren bei 9% der Patienten betroffen, die Ulna bei 5% (Tabelle 2: Knochenmetastasen vor OP)

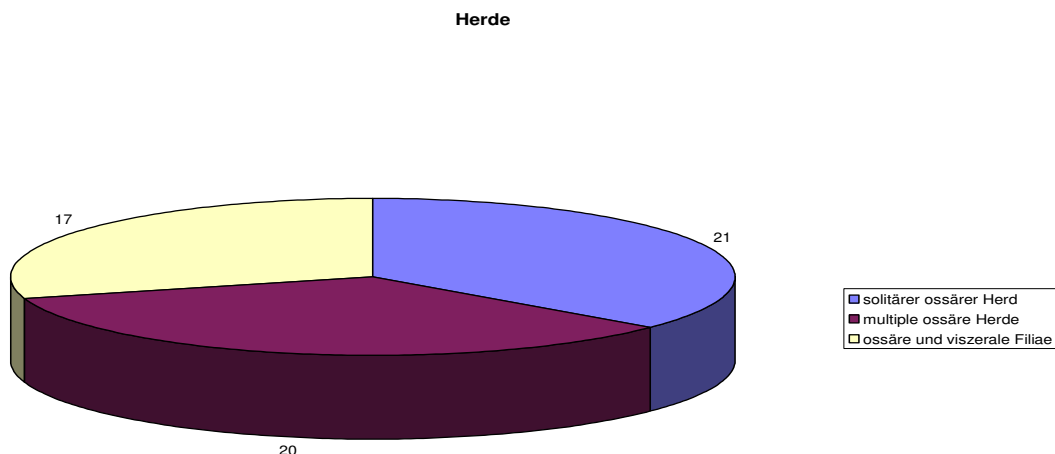
Knochenmetastasen vor OP		
Knochenmetastasen	Anzahl	Prozent
BWS	24	41
LWS	18	31
Rippe	16	28
Femur	15	26
Os ilium	12	21
HWS	9	16
Humerus	7	12
Os sacrum	5	9
Trochanter	5	9
Ulna	3	5
Sternum	2	3
Radius	2	3
Os pubis	2	3
ISG	2	3
Kniegelenk	2	3
Acetabulum	2	3
Os ischii	2	3
Tibia	2	3
Schädel	1	2
Sprunggelenk	1	2
Fibula	1	2
Orbitdach	1	2
Os parietale	1	2

**Tabelle 2: Knochenmetastasen vor OP**

### 5.1.5. Extraskelletale Metastasen

Bei 32 Patienten (55%) wurden außer Knochenmetastasen keine weiteren Metastasen festgestellt. Bei den anderen 28 Patienten konnten weitere Metastasen nachgewiesen werden. Meist betroffen waren die Lymphknoten mit 24% aller Patienten (14 Fälle), die Leber mit 12%, die Nebennieren mit ebenfalls 12%, das Gehirn mit 7%, und die Niere mit 5%.

Sollitäre ossäre Filiae fanden sich bei 21 (36,5%), multiple ossäre Filiae bei 20 Patienten (34,5%); insgesamt waren ossäre Filiae also bei 41 Fällen (70% der 58 Patienten) vorhanden. Ossäre bei gleichzeitig viszerale Filiae traten bei 17 Patienten (29%) auf. Letztlich ließen sich so drei Gruppen von Patienten differenzieren (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Dissemination der Erkrankung**

### 5.1.6. Operationsmethoden

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über Operationsmethoden und die Lokalisation der diagnostizierten Metastasen. In einigen Fällen ließ sich die Lokalisation nicht präziser den Krankenakten entnehmen, so dass sich beispielsweise nur "li. Femur" festhalten ließ. Bei 29 Patienten wurde lediglich eine Biopsie durchgeführt. Eine Totalendoprothese (TEP) erhielten 11 Patienten. Eine Laminektomie wurde bei 11 Patienten durchgeführt. Eine Spondylodese und/oder Corporektomie erfolgte jeweils bei 3 Patienten, eine Vertebroplastie bei 2 Patienten und in einem Fall eine Verbundosteosynthese.

Im Folgendem werden jene 29 Patienten, bei denen lediglich eine Biopsie durchgeführt wurde, in die Auswertung mit einbezogen. Diese Patienten, wie auch ein Großteil der anderen Patienten, erhielten keine Tumorresektion. Entsprechend können diese als Vergleichskollektiv zum Beispiel gegenüber jener Gruppe, die im Rahmen der endoprothetischen Versorgung eine Resektion des Tumors und eine Tumorprothese erhielten (n=8), verwandt werden.



**Abbildung 7:** Röntgenaufnahmen einer 88-jährigen Patientin mit einer osteolytischen Läsion im rechten Oberschenkel; Verbundosteosynthese nach Resektion des Tumors bei der gleichen Patientin

Bei 4 Patienten wurden zwei verschiedene Operationsarten durchgeführt: PE und Laminektomie erfolgte bei 2 Patienten. Bei zwei weiteren Patienten bestand die OP-Kombination aus PE und TEP sowie TEP und Laminektomie (Tabelle 3: Operationsmethoden).

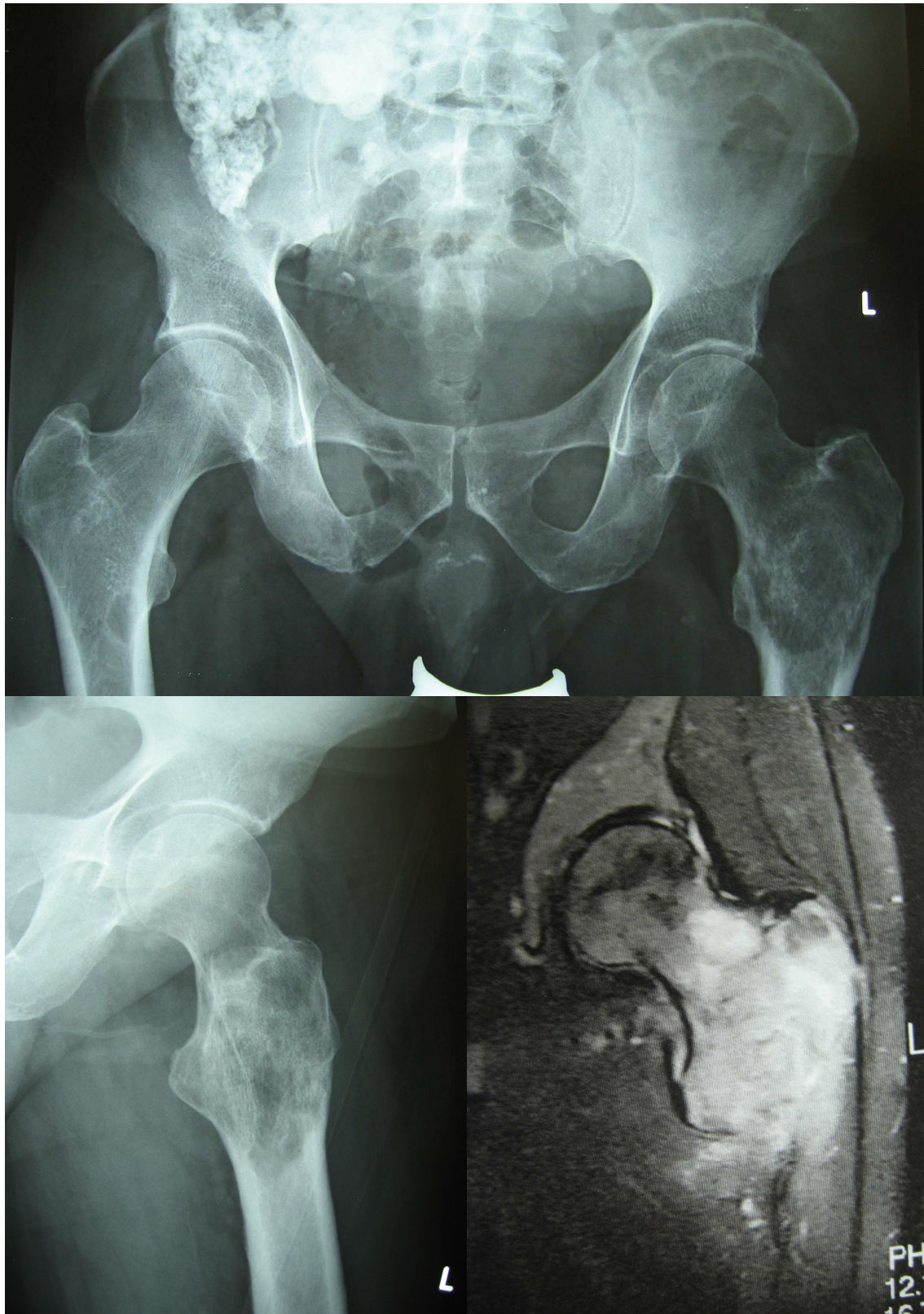
<b>Operationsmethoden</b>	
<b>OP</b>	<b>Anzahl</b>
PE	29
TEP	11
davon Gelenke, lokalisiert ...	
Hüfte	9
Knie	1
Schulter	1
davon Prothesentyp...	
Tumorprothese	8
"Normal"-Prothese	3
Laminektomie	11
davon:	
HWS	1
BWS	7
BWS-LWS Übergang	1
LWS	2
Tumor-Resektion	2
davon:	
re. Clavicula	2
Spondylodese	3
davon:	
BWS	2
BWS-LWS Übergang	1
Corporektomie	3
davon:	
BWS	2
LWS	1
Vertebroplastie	2
davon:	
BWS	1
LWS	1
Verbundosteosynthese	1
Annmerkung: Summe (4 Patienten je zwei verschiedene OP- Arten)	62

**Tabelle 3: Operationsmethoden**

### 5.1.7. Lokalisation der diagnostizierten Metastasen

Lokalisation der diagnostizierten Metastase	
Lokalisation	Anzahl
BWS	19
Femur <i>davon:</i>	15
li. Femur	3
li. prox. Femur	4
li. med. Femur	1
re. Femur	2
re. prox. Femur	3
re. dist. Femur	2
LWS	10
Os ilium	9
Humerus <i>davon:</i>	3
re. Humerus	1
re. prox. Humerus	1
re. med. Humerus	1
HWS	3
Rippe	2
Acetabulum	2
Clavicula	2
Tibia	2
Patella	1

**Tabelle 4:** Lokalisation der diagnostizierten Metastasen



**Abbildung 8:** Röntgenaufnahme einer großen osteolytischen Läsion Femur links proximal;  
MRT des gleichen Patienten mit Ausbreitung von Tumorzellen in das Gewebe



### 5.1.8. Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten gemäß folgender Tabelle auf. Die in der Tabelle enthaltene Formulierung "massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes" lässt sich nicht genauer fassen, da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Untersuchung handelt und sich dazu in den Krankenakten keine präziseren Ausführungen finden ließen.

Komplikation	Anzahl
Bronchopneumonie	1
Fissur der Tibia	1
Thromboembolie	1
Reanimation	1
Massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes	1

**Tabelle 5: Postoperative Komplikationen**

### 5.1.9. R-Status

Zur Klassifikation des Ausmaßes einer Resektion wird der R-Status verwendet.

- Rx - Vorhandensein eines Resttumor kann nicht beurteilt werden
- R0 - kein Resttumor nachweisbar
- R1 - mikroskopischer Resttumor nachweisbar
- R2 - makroskopischer Resttumor nachweisbar (Wittekind C. 2009).

Die R-Klassifikation ist ein wichtiger Prognosenfaktor und beeinflusst die weitere Behandlung der Knochenmetastasen.

Es wurde von 43 Patienten Knochenmetastasen mit R1-Status reseziert; in 10 Fällen erfolgte die Resektion R2. Nur bei 5 Patienten konnte ein R0-Status nachgewiesen werden.

### 5.1.10. Postoperative Therapie

In 26 Fällen wurde eine Chemotherapie durchgeführt: präoperativ bei 6 Patienten, postoperativ bei 15 Patienten sowie prä- und postoperativ bei 5 Patienten. 49 Patienten wurden einer Strahlentherapie zugeführt, davon präoperativ 11 Patienten, postoperativ 35 sowie prä- und postoperativ 3 Patienten (siehe Tabelle 6).

Nicht-operative Therapie		
Therapie		Anzahl
Hormon-Th:	Nein	58
Chemo-Th.	Nein	32
	Prä-OP	6
	Post-OP	15
	Prä-post-OP	5
Strahlen-Th.	Nein	9
	Prä-OP	11
	Post-OP	35
	Prä-post-OP	3

Tabelle 6: Nicht-operative Therapie

### 5.1.11. Lokalrezidiv und Behandlung

Ein Lokalrezidiv wurde nach der Operation in 7 Fällen beobachtet. Das Auftreten des Lokalrezidivs wurde frühestens im ersten Monat nach der Operation beobachtet; der Maximalwert betrug 11,1 Monate. Der Durchschnitt lag bei 4,3 Monaten, der Median bei 3,0 Monaten. In Abbildung 9 ist der zeitliche Eintritt des Lokalrezidivs festgehalten:

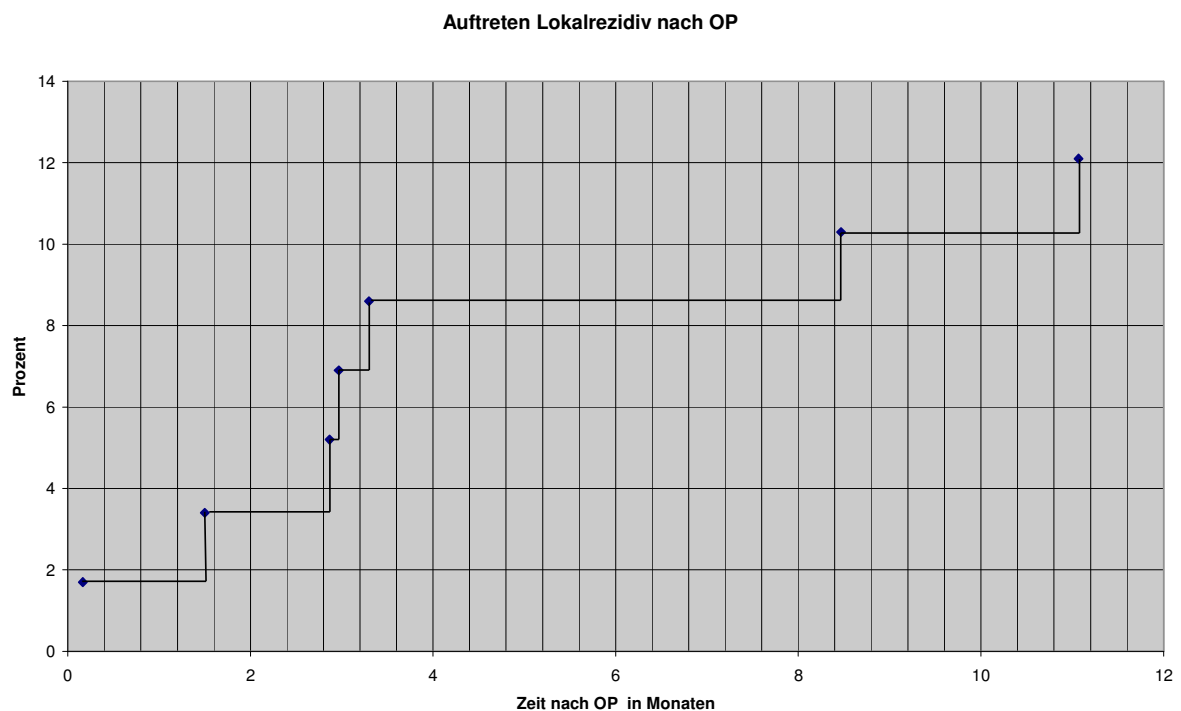


Abbildung 9: Auftreten Lokalrezidiv nach OP

### 5.1.12. Postoperative weitere Metastasen

Weitere postoperative Metastasen traten im Gehirn in 8 Fällen auf, in 4 Fällen waren Lymphknoten betroffen; Schädel, Lunge, LWS, Nebennieren jeweils in 2 Fällen. Einmalig traten postoperative Metastasen in: Hüfte, Nieren, Femur, Ulna, Kniegelenk, HWS, BWS, SWS, Leber, Thorax und Os ischii auf (siehe Tabelle 7).

<b>Lokalisation weiterer Metastasen</b>	
Post-OP weitere Meta	Anzahl
Gehirn	8
LK	4
Schädel	2
Lunge	2
LWK	2
Nebennieren	2
Hüfte	1
Nieren	1
Femur	1
Ulnar	1
Kniegelenk	1
HWS	1
BWS	1
SW S	1
Leber	1
Thorax	1
Os ischii	1

Tabelle 7: Lokalisation weiterer Metastasen

Jeweils eine weitere Karzinomerkrankung fand sich bei 7 Patienten (siehe Tabelle 8).

<b>Weitere Ca-Erkrankungen</b>	<b>Anzahl</b>
Leber	1
Milz	1
Prostata	1
Spinaliom	1
Magen	1
Schilddrüse	1
Kehlkopf	1

Tabelle 8: Weitere Ca-Erkrankungen

## 5.2. Überlebenszeiten

Von den 58 Patienten konnten für 50 Patienten das Sterbedatum ermittelt werden; teils durch Nachfrage im Tumorregister, teils durch telefonische Nachfrage oder nach Durchsicht der Unterlagen. Ob dieses tumorabhängig war, konnte nicht ermittelt werden. Entsprechend wird das Gesamtüberleben verwandt. Über 5 Patienten ließ sich in Erfahrung bringen, dass sie zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebten. Zu 3 Patienten konnte kein Kontakt hergestellt werden und es konnte auch ansonsten keine Information über deren Überleben eingeholt werden. Teilweise, da sie sich nach der Operation ins Ausland begeben hatten. Für die Auswertung der Daten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden diese 8 Patienten als zensiert betrachtet. Statt des Todesdatums wurde für sie das Datum des letzten Kontakts festgehalten.

### 5.2.1. Mortalität im zeitlichen Verlauf nach der OP

Im ersten Monat nach der Operation verstarben 6 Patienten (10%) des Kollektivs. Im zweiten Monat verdoppelte sich die Verstorbenezahl nahezu auf 11 (19%). Dieser steile Verlauf setzt sich fort, so dass ziemlich genau zum Ende der ersten 6 Monate die Hälfte der Patienten (52%) verstorben waren. Die Kurve flacht erst ab circa dem 8. Monat deutlich ab. Graphisch veranschaulicht ist dieser Sachverhalt in Abbildung 10.

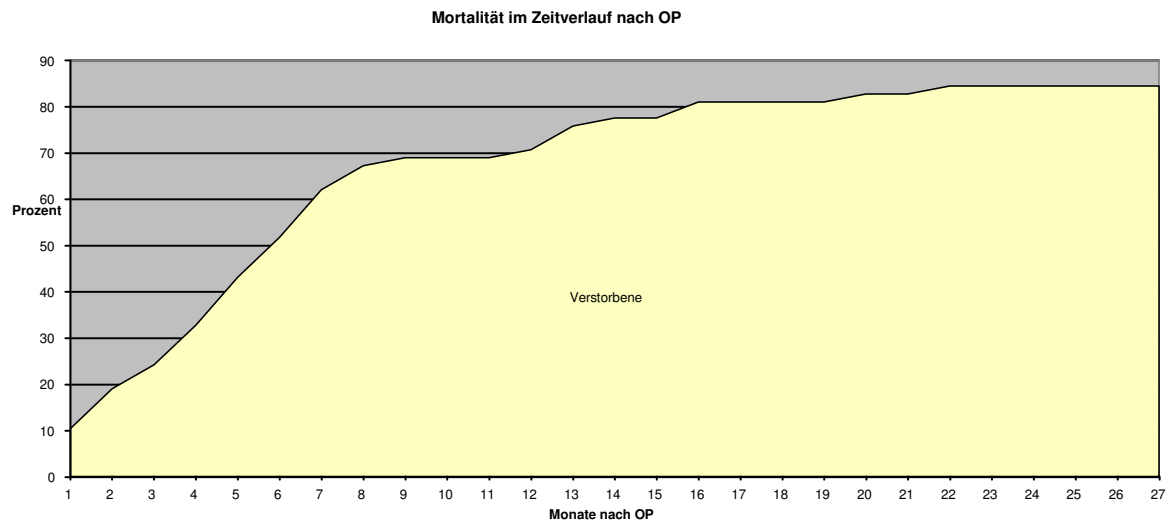


Abbildung 10: Mortalität im Zeitverlauf nach der OP

Die Auswertung nach Kaplan-Meier liefert eine mediane Überlebenszeit nach der OP von 5,9 Monaten. Der letzte beobachtete Todesfall fand 39,9 Monate nach der OP statt. Das Gesamtüberleben nach der OP wurde mit der Kaplan-Meier-Verfahren ausgewertet und ist in Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum (Gesamtkollektiv, n=58) dargestellt. Die perioperative Mortalität geht dabei in das Gesamtüberleben ein, da sich anhand der Patientenakten die perioperative nicht von der tumorbedingten Mortalität unterscheiden ließ.

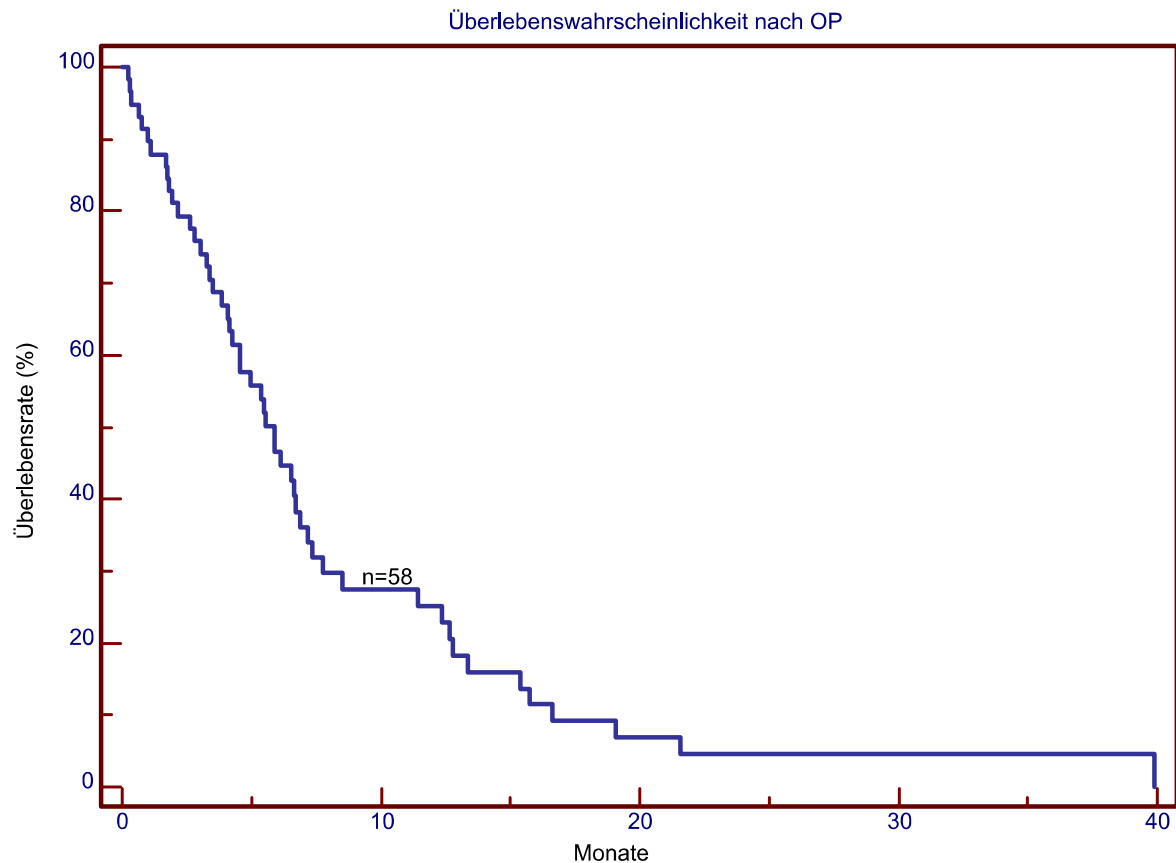


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum (Gesamtkollektiv, n=58)

### 5.2.2. Überlebenszeiten nach Erstdiagnose

Die mediane Überlebenszeit nach der Erstdiagnose beträgt 7,8 Monate, was gut mit der medianen Überlebenszeit nach der OP von 5,9 Monaten und einer medianen Differenz von Erstdiagnose zu OP von 2,0 Monaten übereinstimmt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Erstdiagnose ist in Abbildung 12 dargestellt.

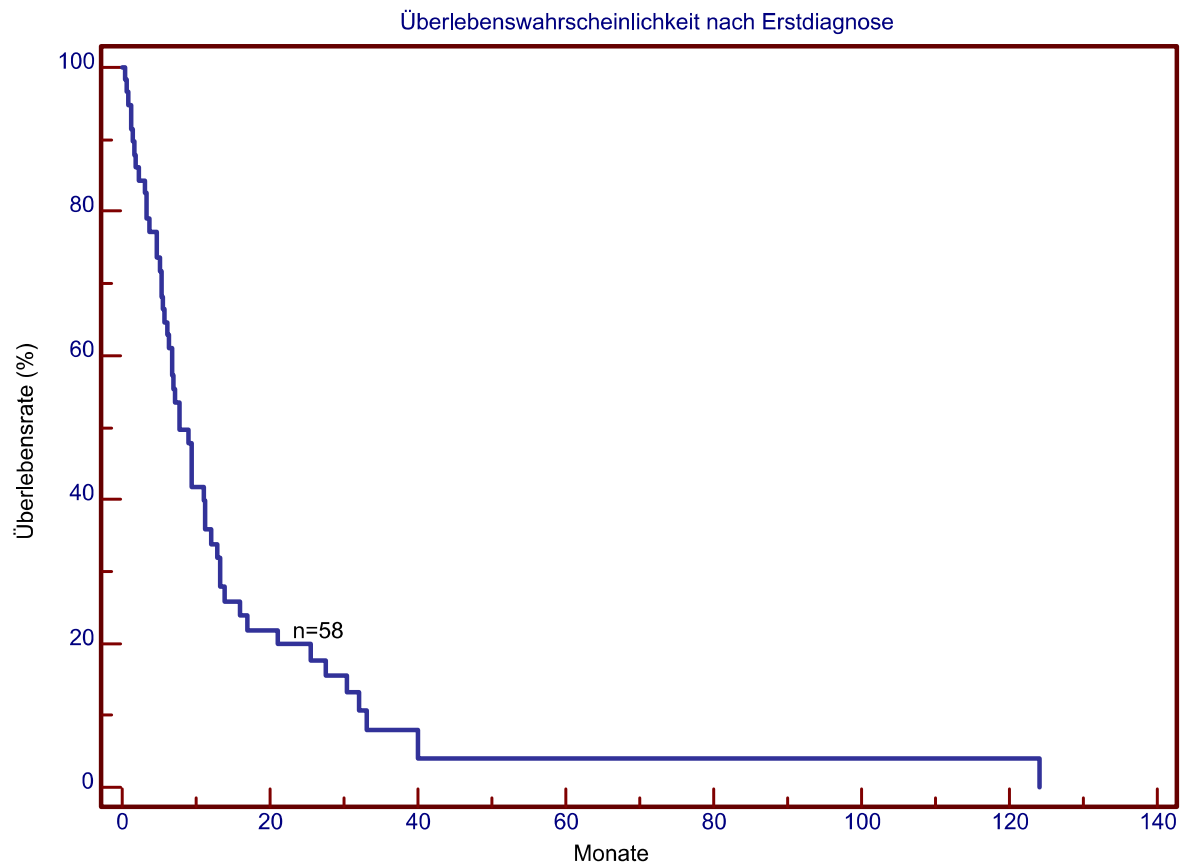
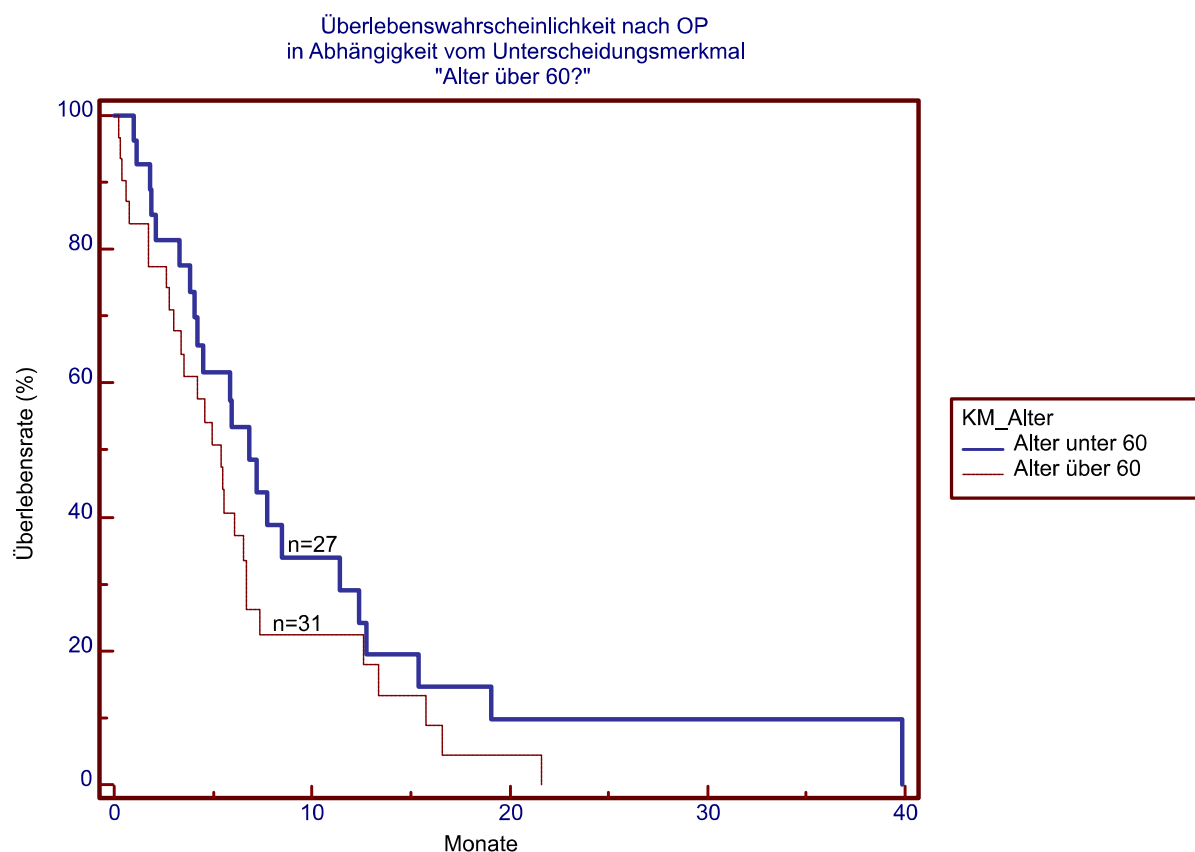


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Erstdiagnose (Gesamtkollektiv, n=58)

### 5.2.3. Überlebenszeiten nach Alter und Geschlecht

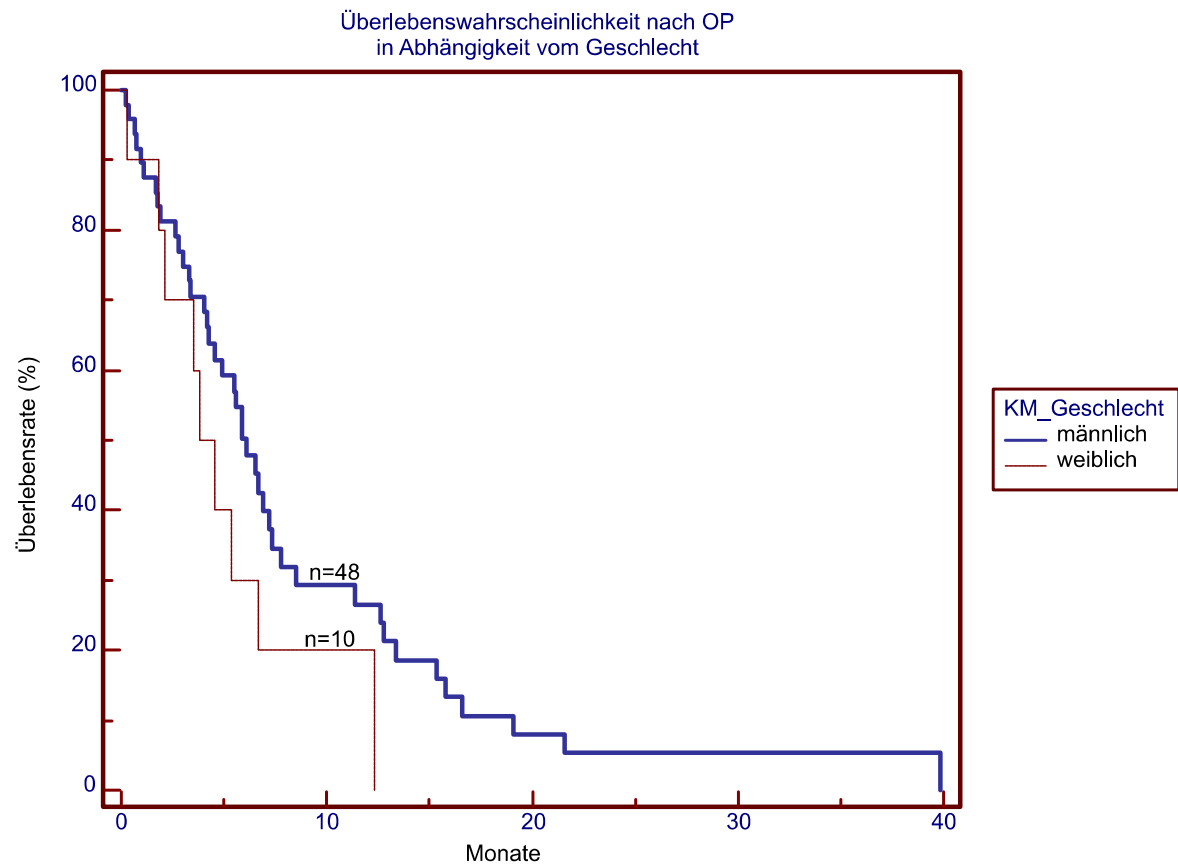
Obwohl ein erster Blick auf die Kaplan-Meier-Kurve dies nahe legte, konnte für das Untersuchungsmerkmal Alter keine signifikante Differenz in der Überlebenswahrscheinlichkeit der 31 Patienten über 60 Jahre gegenüber der 27 Patienten von unter 60 Jahren festgestellt werden, da das Signifikanzniveau ( $p=0,16$ ) dies nicht zulässt (siehe Abbildung 13). Selbst ein Vergleich zwischen den extremer gewählten Altersgruppen der unter 70-jährigen mit den über 70-jährigen lieferte diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,08$ ). Da auch bei den über 70-jährigen keine Signifikanz vorlag, haben wir uns in Abbildung 13 für die etwa mediane Altersgrenze entschieden.



**Abbildung 13:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit vom Unterscheidungsmerkmal „Alter über 60 Jahre“ (Gesamtkollektiv,  $n=58$ ,  $p=0,16$ )

Die geschlechtsspezifische Analyse in diesem Patientenkollektiv ergab, dass von den 58 Patienten 48 männlichen Geschlechts und 10 weiblichen Geschlechts waren.

Obwohl ein Trend bzgl. des Einflusses des Geschlechts auf die Überlebenszeit (Männer besser als Frauen) zu erkennen war, ist der Unterschied für die Geschlechter nicht signifikant (siehe Abbildung 14,  $p=0,16$ ).

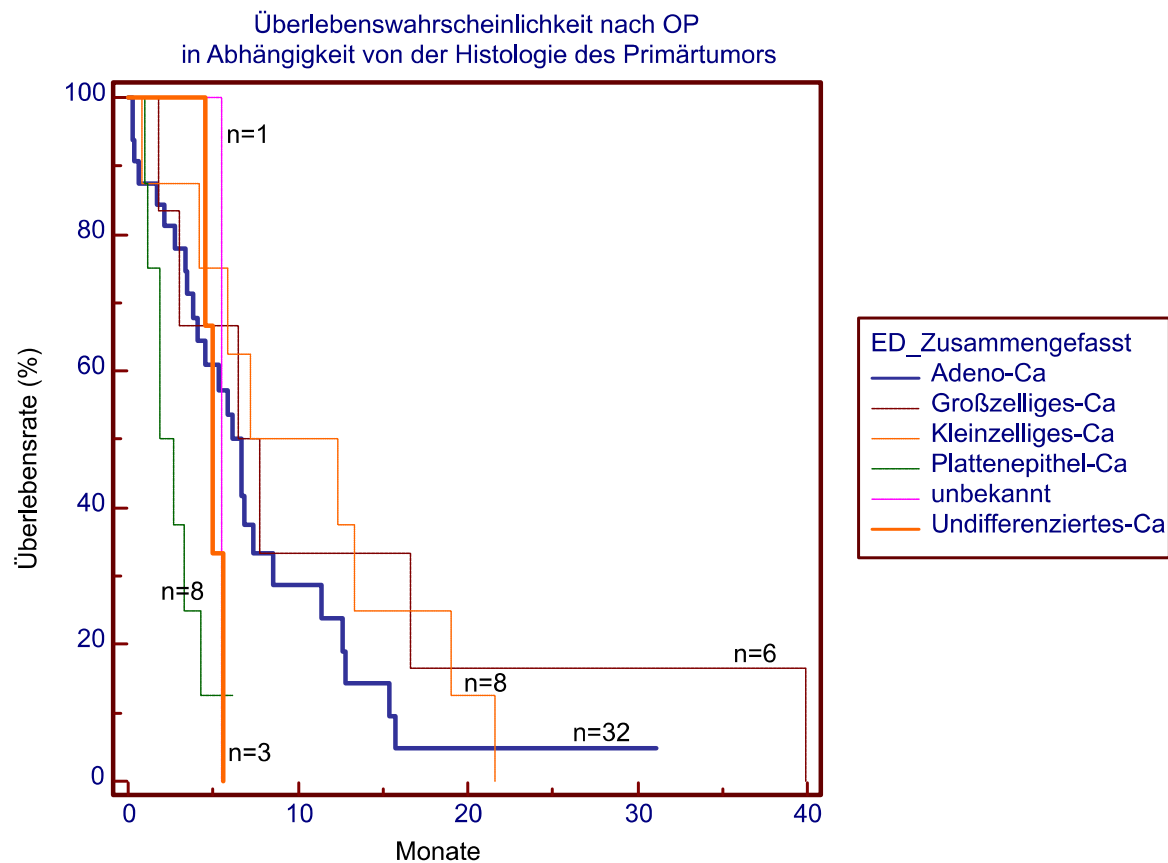


**Abbildung 14:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit vom Geschlecht (Gesamtkollektiv,  $n=58$ ,  $p=0,16$ )

#### 5.2.4. Überlebenszeiten nach Histologie des Primärtumors

Eine Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Histologie des Primärtumors findet sich in Abbildung 15.





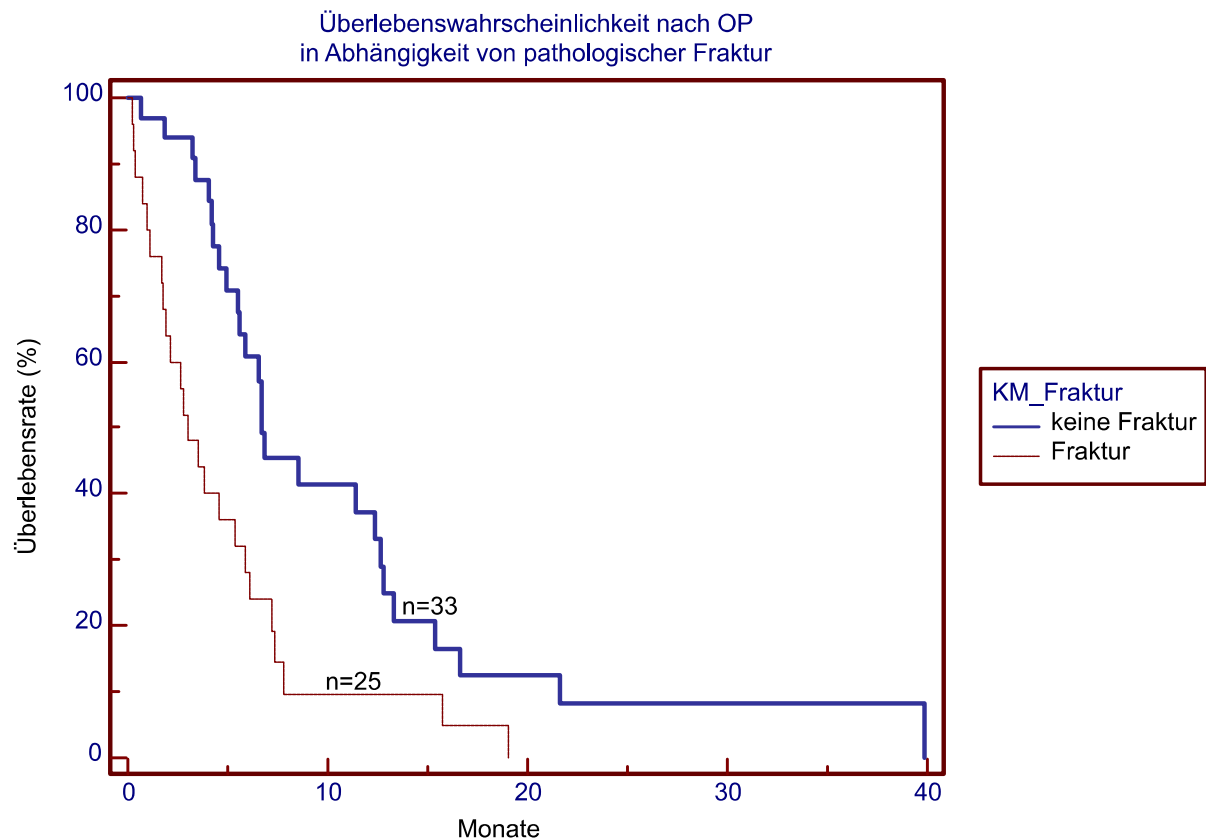
**Abbildung 15:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von der Histologie des Primärtumors (Gesamtkollektiv, n=58)

Patienten mit kleinzelligen Karzinom lebten im Median 9,8 Monate. Die schlechtesten Langzeitergebnisse hatten Patienten mit Plattenepithelkarzinom. Die mediane Überlebenszeit nach OP betrug in diesem Kollektiv 2,3 Monate

## 5.2.5. Überlebenszeiten nach klinischer Symptomatik und Beschwerdedauer

### 5.2.5.1. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von einer Fraktur

Bei fast allen Patienten waren Schmerzen und pathologische Frakturen häufig auftretende Symptome. Der Unterschied in den Überlebenszeiten bezüglich pathologischer Frakturen war hochsignifikant ( $p=0,0017$ ). In Abbildung 16 ist dies graphisch festgehalten.



**Abbildung 16:** Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von pathologischen Frakturen (Gesamtkollektiv,  $n=58$ ,  $p=0,0017$ )

#### 5.2.5.2. Überlebenszeiten in Abhängigkeit zur Beschwerdedauer

Eine Auswirkung der Symptombdauer auf die Überlebenszeiten konnte in einem Vergleich von Gruppen mit über 3 Monaten Symptombdauer und unter 3 Monaten Symptombdauer hingegen nicht dokumentiert werden (siehe Abbildung 17,  $p=0,60$ ).

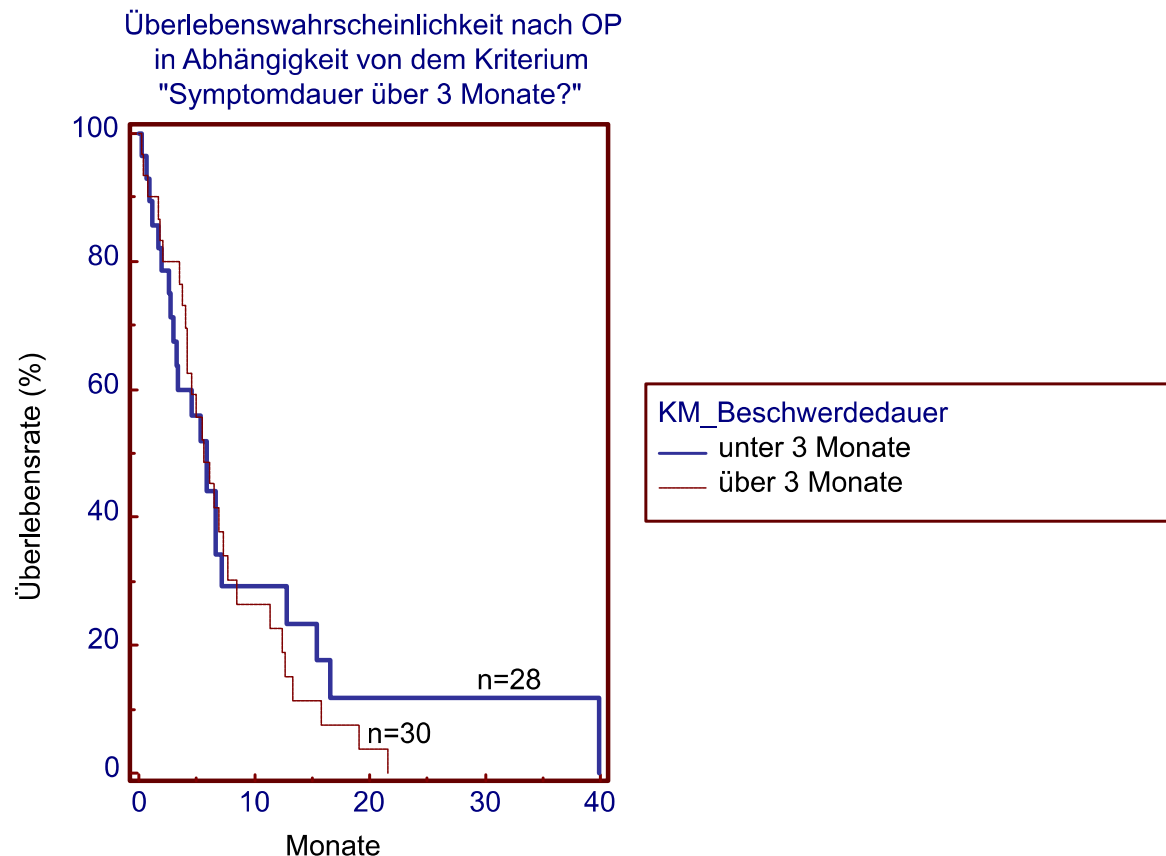


Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Kriterium „Symptombdauer über 3 Monate“ (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,60)

### 5.2.6. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Operationsart

Vergleicht man jene 29 Patienten, bei denen lediglich eine Biopsie durchgeführt wurde, mit Patienten, welche ausgedehntere Operationen erhielten, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 18, p=0,75).

Im unseren Kollektiv, mit einer begrenzten Überlebensrate, hatten selbst die Patienten, bei denen lediglich eine Biopsie durchgeführt wurde, die gleiche Prognose wie die Patienten bei denen aufwendige, chirurgische Eingriffe vorgenommen wurden.

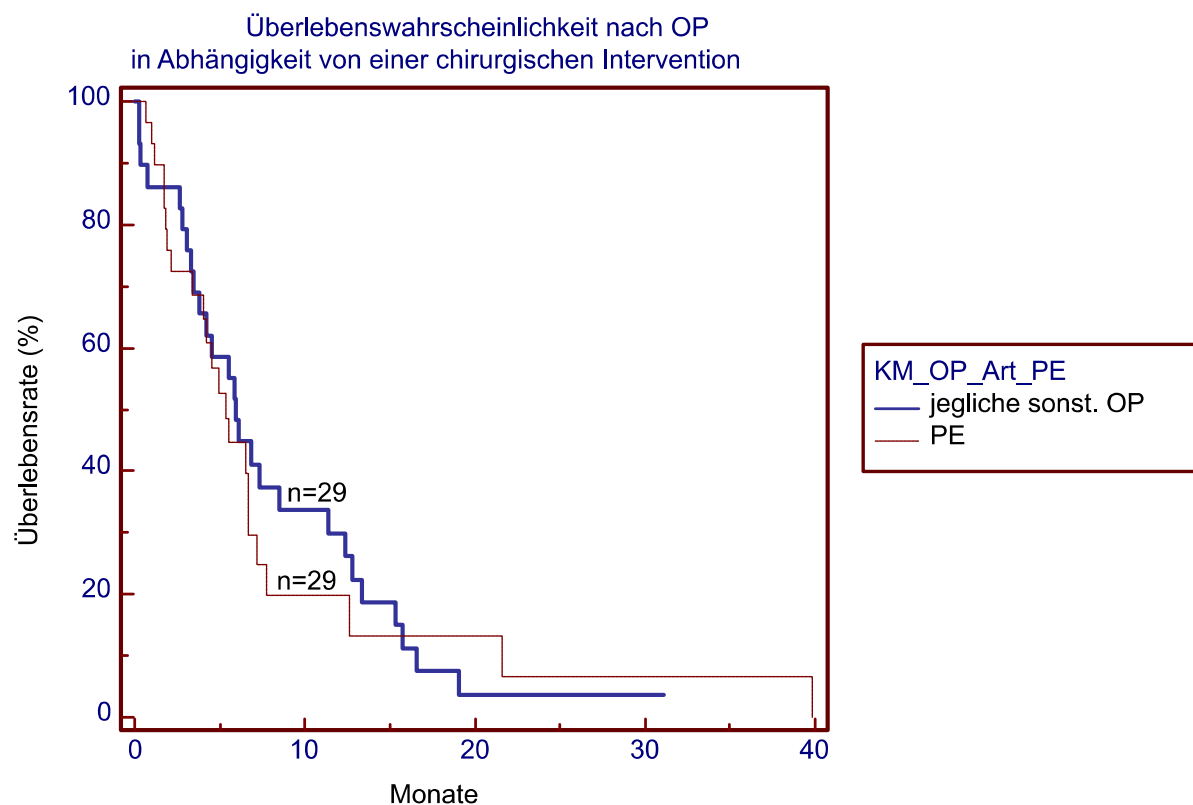


Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von einer chirurgischen Intervention (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,75)

Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten scheint allerdings die TEP-Implantation ( $p=0,024$ ) zu haben. Bei der Auswertung lag der Median der Überlebenszeit der Patienten **mit** TEP-Implantation fast um 3 Monate **niedriger** als der Patienten ohne TEP-Implantation (siehe Abbildung 19,  $p=0,024$ ).

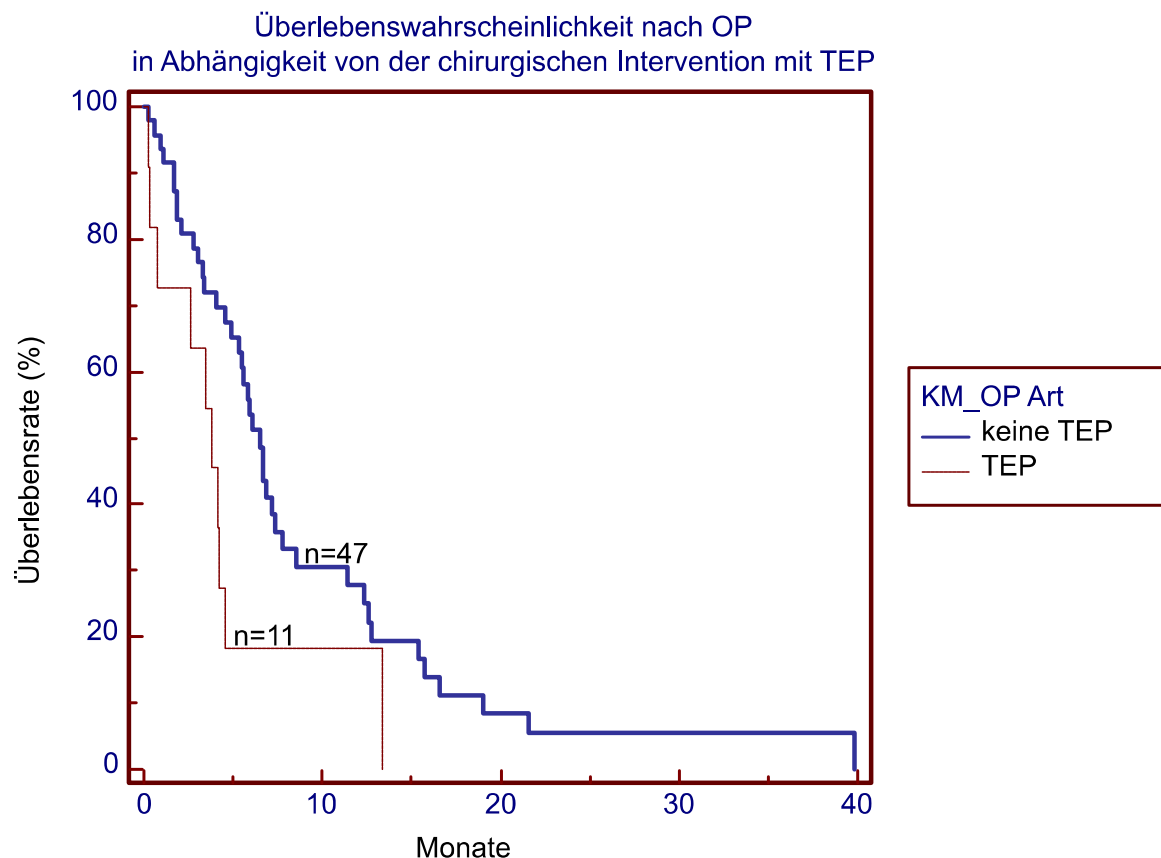
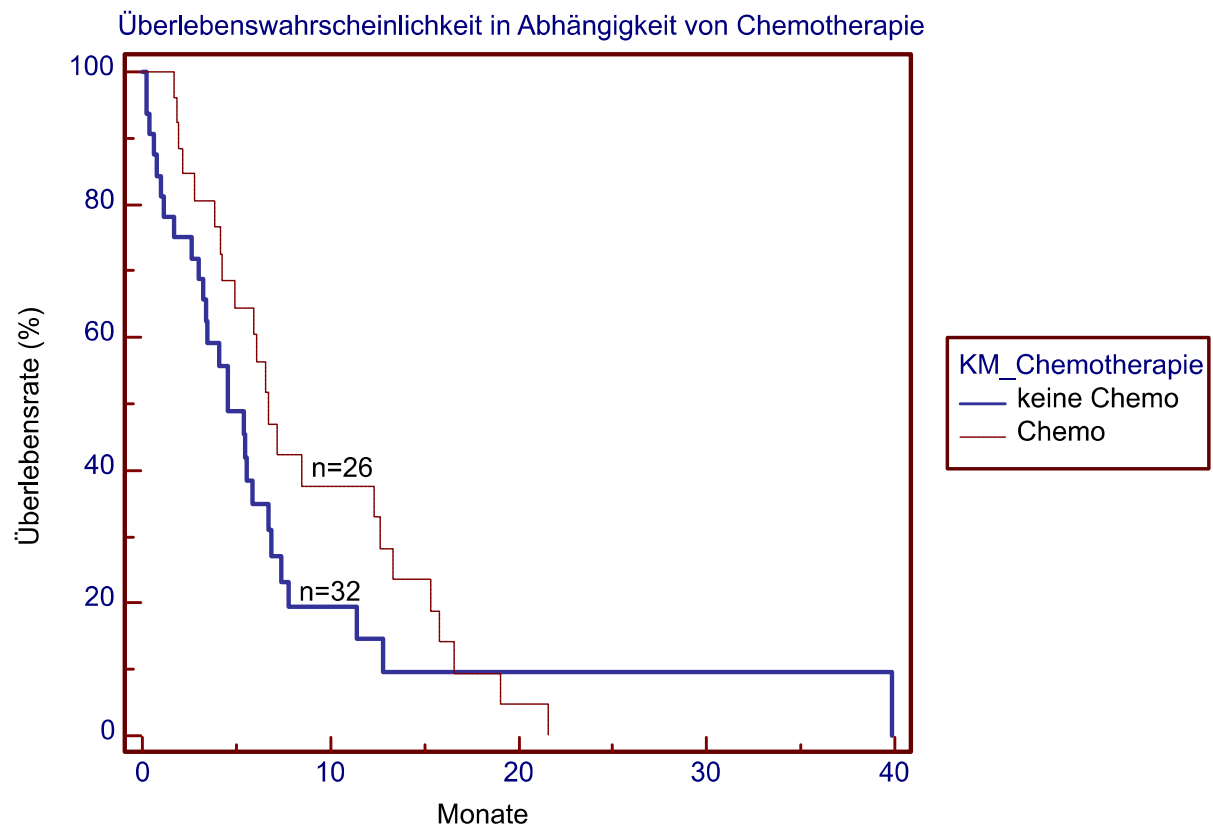


Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von der chirurgischen Intervention mit TEP (n=58, p=0,024)

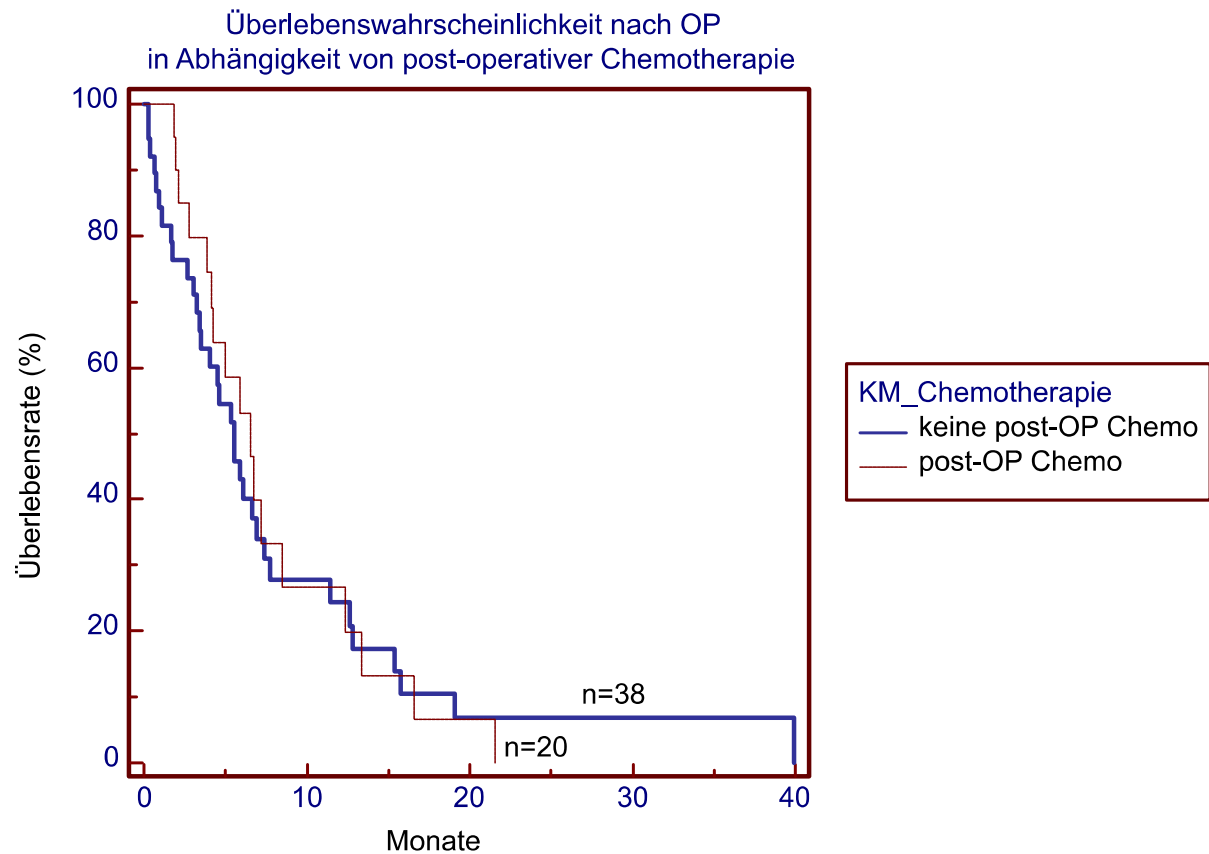
### 5.2.7. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von dem Behandlungsverfahren

Eine signifikante Wirkung der Chemotherapie auf die Überlebensdauer der Patienten konnte an Hand der vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden. Dabei wurden folgende Vergleichsgruppen gebildet: Patienten, die Chemotherapie erhielten, versus Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (siehe Abbildung 20, p=0,27).



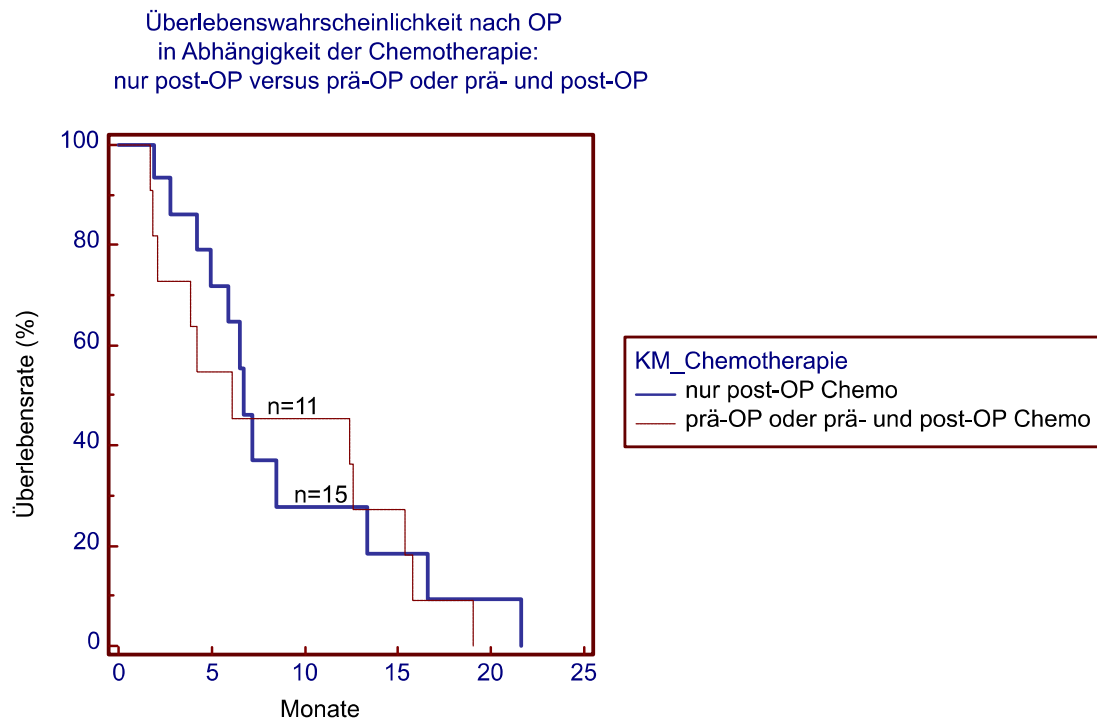
**Abbildung 20:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von Chemotherapie (Gesamtkollektiv,  $n=58$ ,  $p=0,27$ )

Mit letztlich gleichem Resultat wurden Patienten, die postoperativ eine Chemotherapie erhielten, mit Patienten, die nicht postoperativ mit Chemo therapiert wurden, verglichen (siehe Abbildung 21,  $p=0,79$ ).



**Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum  
in Abhängigkeit von postoperativer Chemotherapie (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,79)**

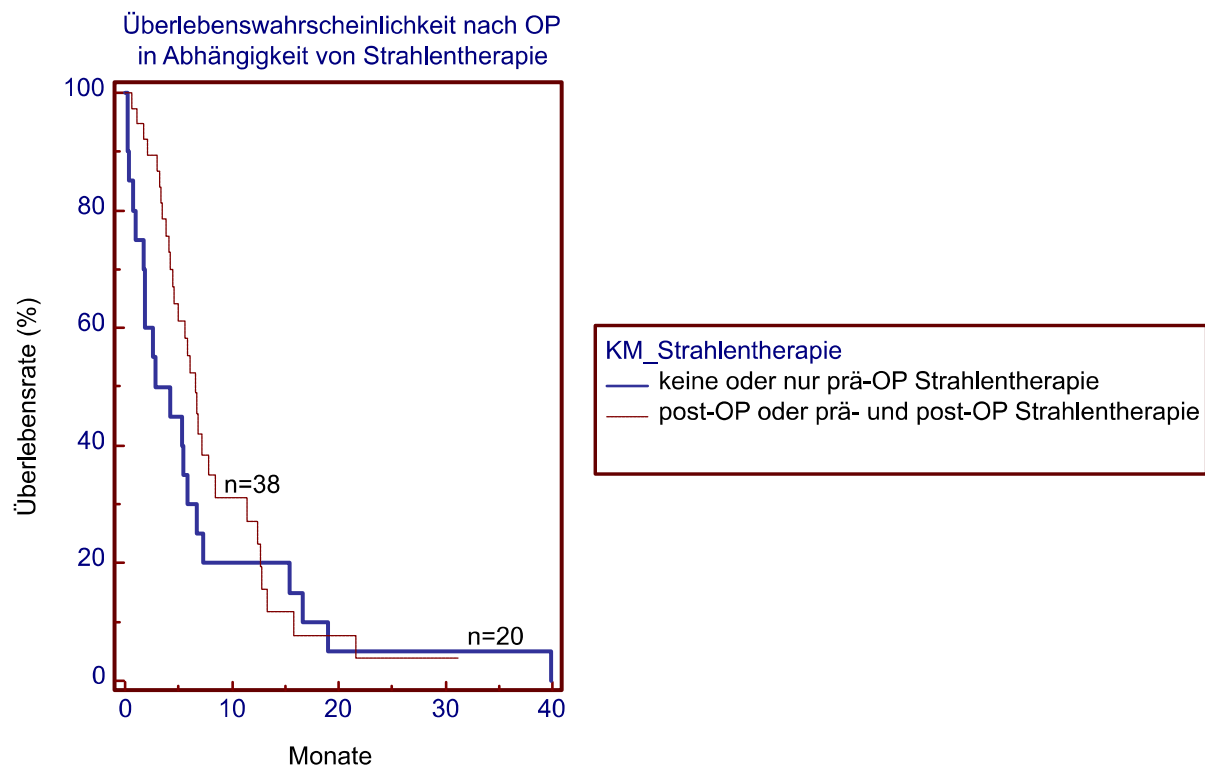
Auch ein Vergleich der Patienten mit präoperativer oder prä- und postoperativer Chemotherapie gegen solche mit ausschließlich postoperativer Chemotherapie lieferte keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit (siehe Abbildung 22, p=0,59).



**Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von präoperativer oder prä- und postoperativer Chemotherapie (Teilkollektiv, n=26, p=0,59)**

Von den 58 beobachteten Patienten erhielten 35 Patienten nur eine postoperative Strahlentherapie. Eine Prä- und postoperative Bestrahlung war in 3 Fällen indiziert, so dass insgesamt in 38 Fällen eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt wurde. 11 Patienten erhielten eine präoperative und 9 Patienten gar keine Radiatio. Die Auswertung ergab keinen statistischen Unterschied für die Überlebenszeiten des Patientenkollektivs mit keiner oder nur präoperativer Strahlentherapie gegenüber dem Patientenkollektiv mit postoperativer Strahlentherapie oder prä- und postoperativer Strahlentherapie (siehe Abbildung 23, p=0,27).





**Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von postoperativer oder prä- und postoperativer Strahlentherapie (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,27)**

Obwohl darauf später noch eingegangen wird, muss bereits hier erwähnt werden, dass durch diese Ergebnisse ein Zusammenhang zwischen Chemotherapie und Überlebenszeit oder Strahlentherapie und Überlebenszeit der Patienten keineswegs ausgeschlossen ist; es betrifft ein hochselektiertes Patientengut.

### 5.2.8. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Metastasenanzahl

Der Unterschied in den Überlebenszeiten der Patientengruppe mit multiplen Knochenmetastasen gegenüber solitären Knochenmetastasen ist nicht signifikant (siehe Abbildung 24, p=0,11).

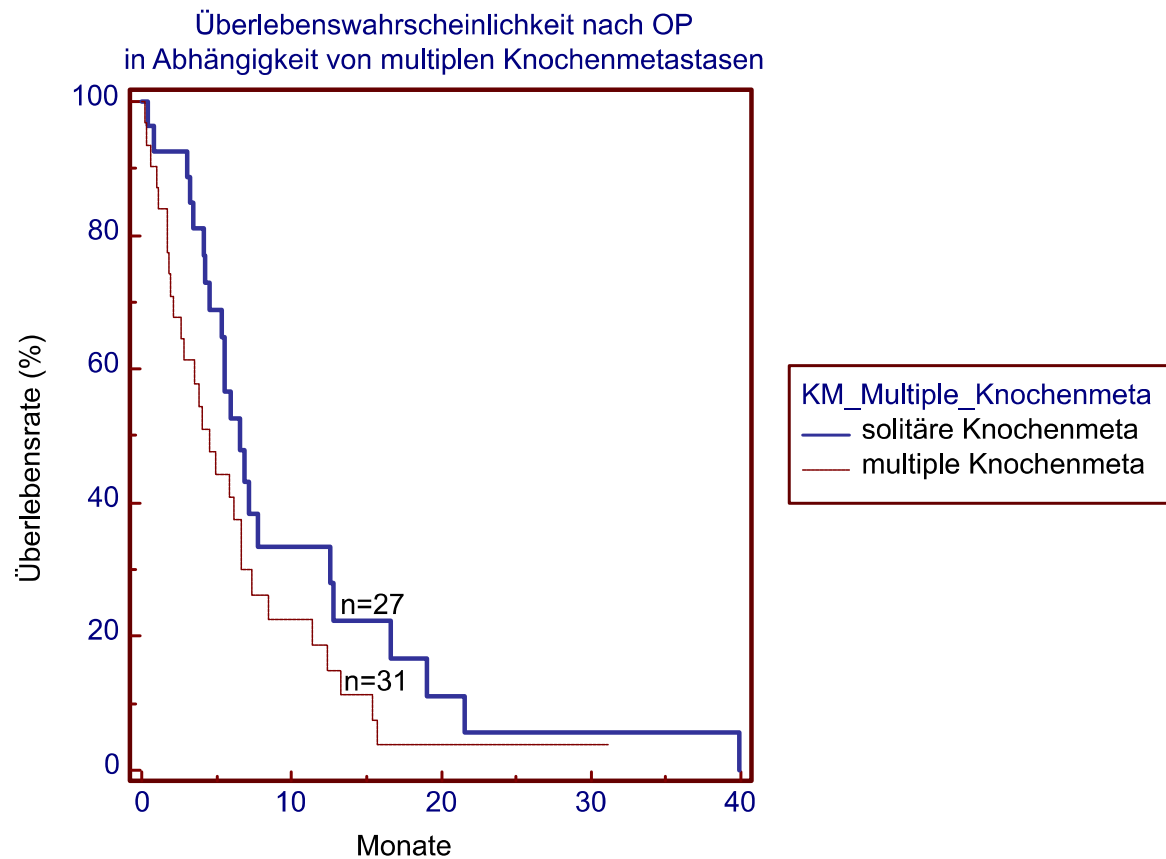


Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von multiplen Knochenmetastasen (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,11)

Ebenso ließ sich bei den Patienten mit viszerale Filiae kein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne viszerale Filiae in den Überlebenszeiten nachweisen (siehe Abbildung 25, p=0,19).

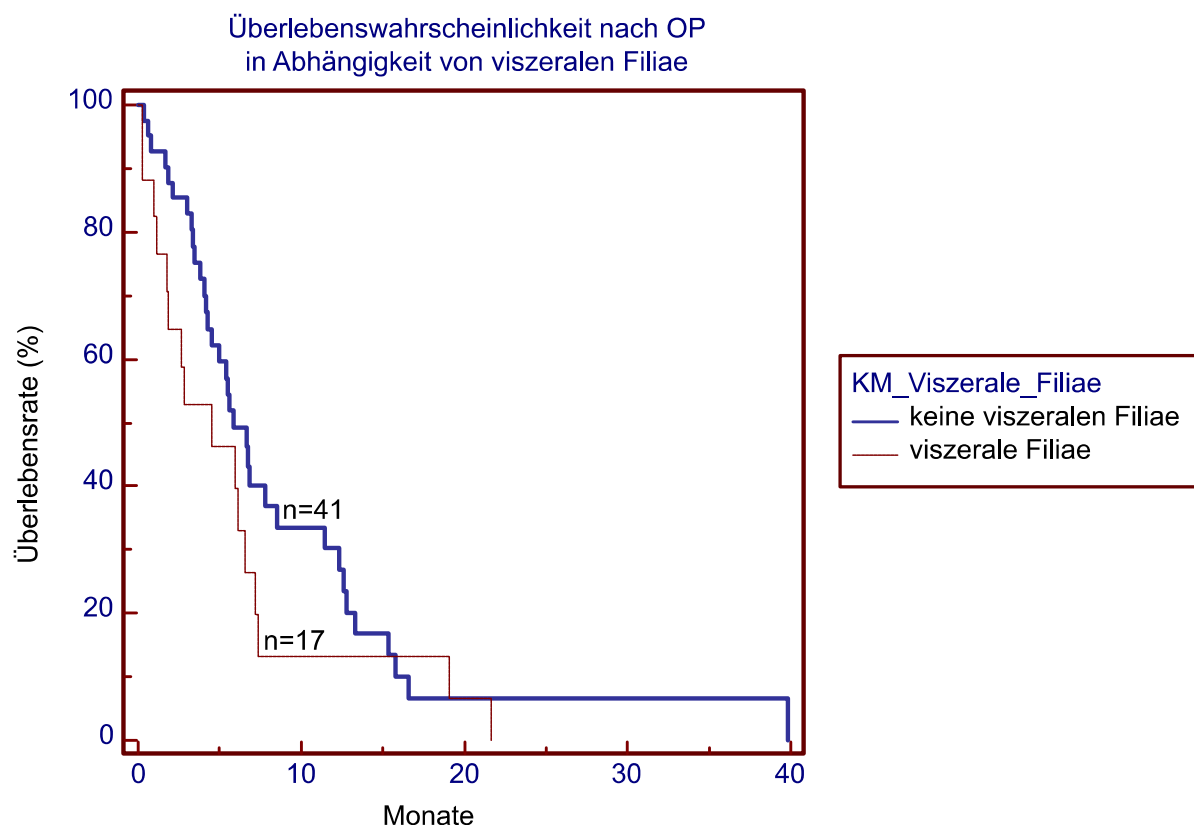


Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von viszeralen Filiae (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,19)

### 5.2.9. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Dissemination

Eine signifikante Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Dissemination lässt sich aus dem Datenmaterial nicht schließen (siehe Abbildung 26, p=0,43).

Bei insgesamt sehr schlechter Diagnose eines ossär metastasierten Bronchialkarzinoms wirkte sich die Tumorlast offensichtlich nicht signifikant aus.

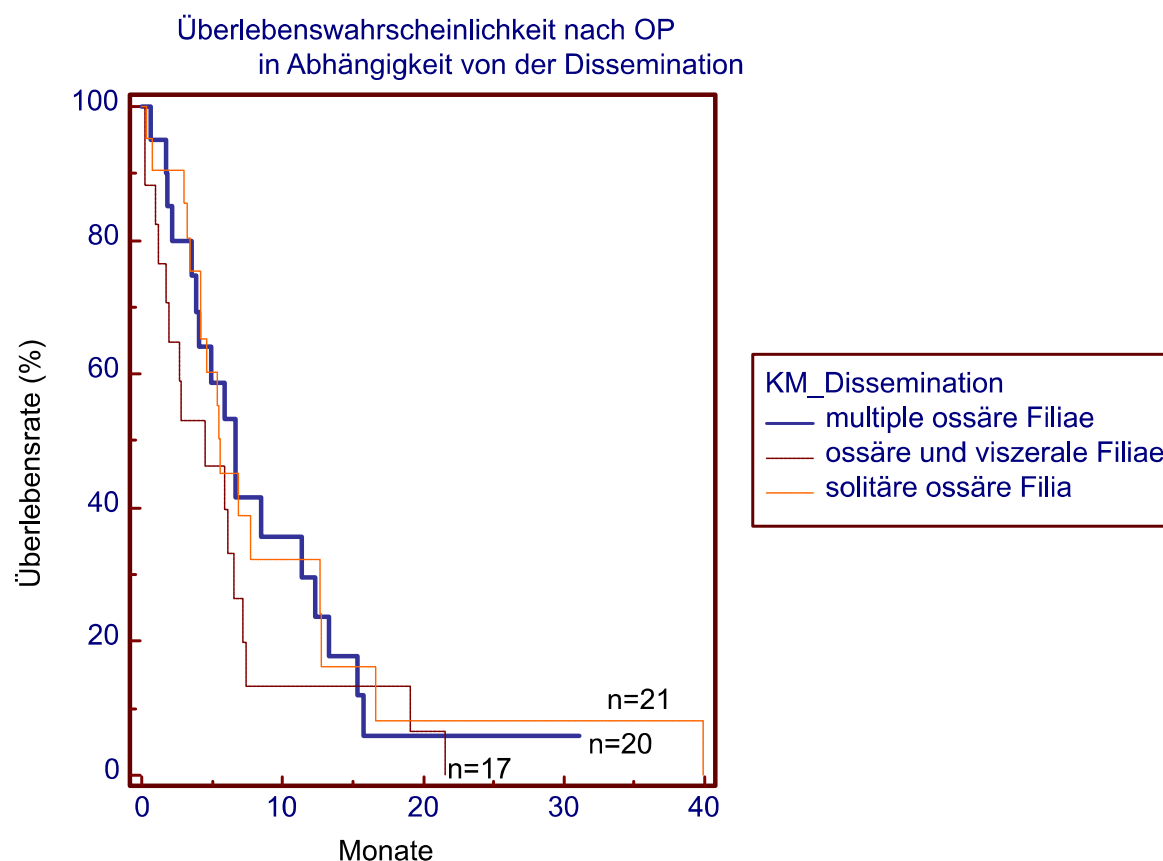
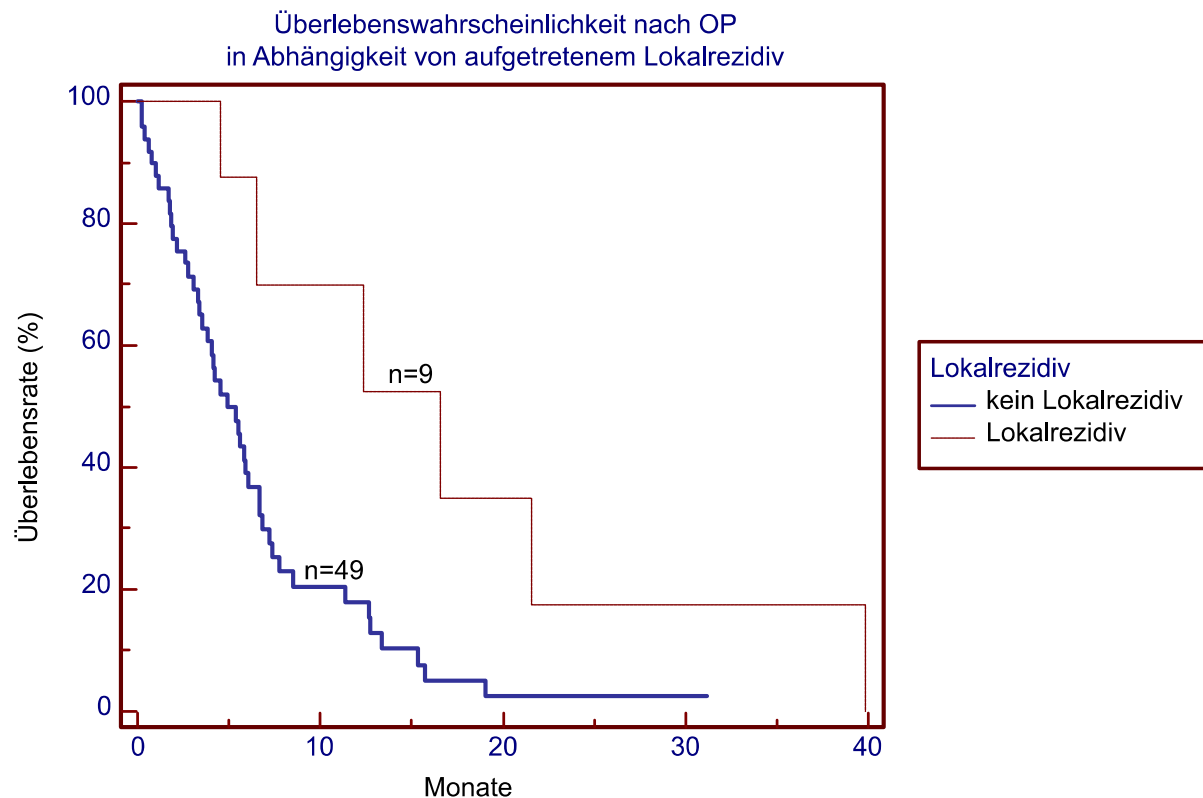


Abbildung 26: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von der Dissemination (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,43)

### 5.2.10. Überlebenszeiten nach Lokalrezidiv

Die Überlebenszeiten zwischen Patienten mit Lokalrezidiv im Vergleich zu den Patienten ohne, waren signifikant different (siehe Abbildung 27,  $p=0,0083$ ). Im Median lebten die Patienten **mit** festgestelltem Lokalrezidiv um 11 Monate **länger**.



**Abbildung 27:** Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von aufgetretenem Lokalrezidiv (Gesamtkollektiv,  $n=58$ ,  $p=0,0083$ )

### 5.2.11. Überlebenszeiten bei Komplikationen

Die Überlebenszeit von Patienten, bei denen Komplikationen nach der OP auftraten, war nicht signifikant kürzer als bei Betroffenen, bei denen die OP komplikationslos verlief (siehe Abbildung 28: Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum

in Abhängigkeit von Komplikationen nach OP (Gesamtkollektiv,  $n=58$ ,  $p=0,12$ ). Bei der Untersuchung dieser Fragestellung wurden sowohl Bronchopneumonie, Reanimation, Fissur im Tibia-Bereich, pulmonale Komplikation als auch eine massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes berücksichtigt.

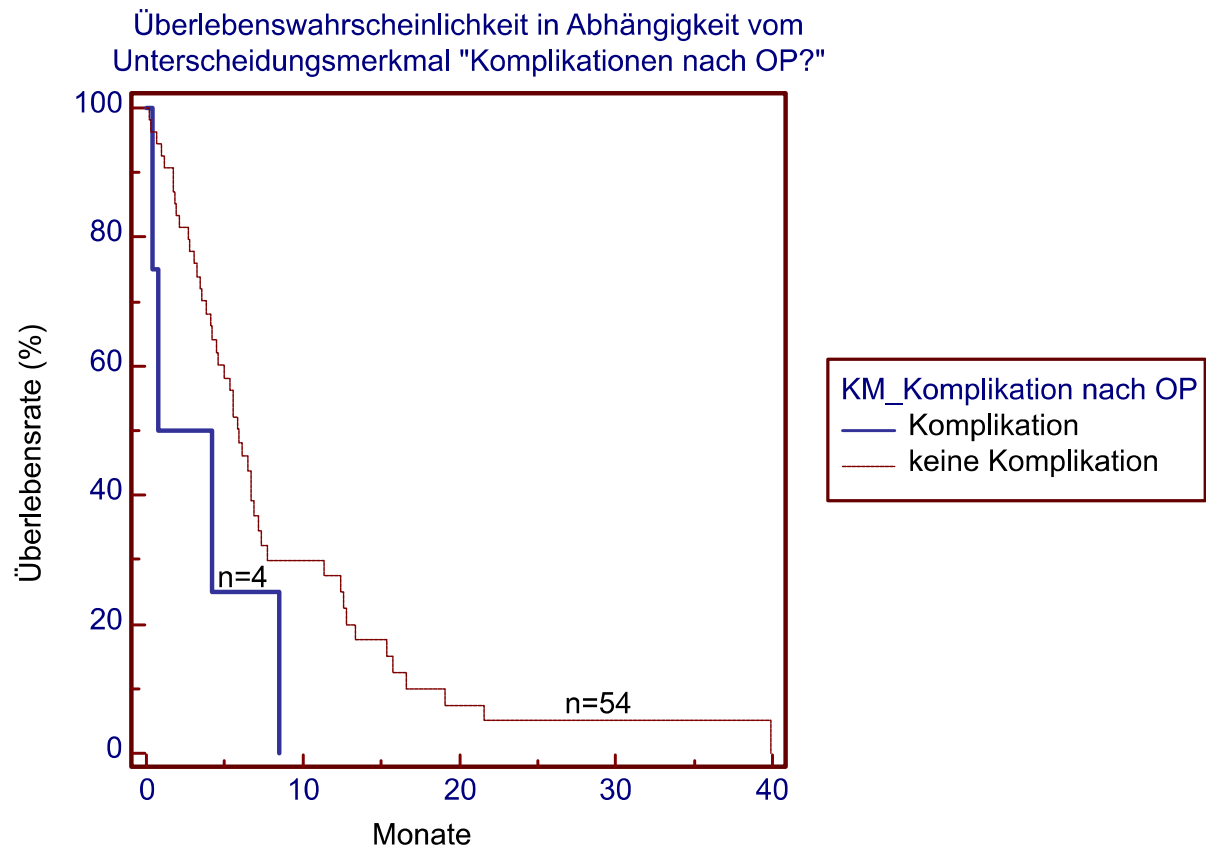


Abbildung 28: Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von Komplikationen nach OP (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,12)

## 6. Diskussion

### 6.1. Allgemeines

Das **Bronchialkarzinom** ist nach wie vor eine aggressive Krebserkrankung mit hoher Mortalitätsrate. (Herth et al. 2014, Aberle et al. 2011). Das Bronchialkarzinom ist die am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Männern und steht an der ersten Stelle als Todesursache bei Krebserkrankungen. Bei Frauen, nach dem Mammakarzinom, die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache (Rafiemanesh et al. 2016).

Das Bronchialkarzinom wird in zwei Haupttypen unterteilt:

- kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC 10-15% der Fälle) und
- nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC ca. 85% der Fälle) (Cheung et al. 2017).

Der therapeutische Fortschritt beim Bronchialkarzinom ist sehr langsam. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt, trotz Verbesserungen in der Diagnostik und Therapie, unter 15% (Crino et al. 2010).

Mehr als 65 % der Patienten mit Bronchialkarzinom weisen bei der Diagnosestellung lokale Metastasen oder Fernmetastasierung auf (Vincent et al. 2015).

Der Knochensystem gehört zu den häufigsten Metastasen bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Bei 30-40% der Betroffenen mit einem Bronchialkarzinom bilden sich Knochenmetastasen (Pang et al. 2017).

**Skelettmetastasen** sind die häufigste auftretende maligne Knochenerkrankung. Nach Lungen- und Lebermetastasen ist das Skelettsystem das dritthäufigste betroffene Organ. Die ossären Absiedlungen findet man gehäuft in Regionen mit einem hohen Anteil an hämatopoetischem Knochenmark wie der Wirbelsäule, Becken, Rippen, der Schädel sowie in proximalen Anteilen des Femurs, gefolgt von Tibia und Humerus.

Die skelettalen Metastasen sind lange Zeit symptomlos. Die Symptomatik manifestiert sich frühestens dann, wenn die Metastasen die Knochenstruktur beschädigt und bereits zur Instabilität geführt haben, wodurch die Funktion des Knochens erheblich gemindert wird. Sie sind also nicht selten das erste Zeichen einer Generalisierung des Tumorleidens.

Im Vordergrund der Symptomatik von Skelettmetastasen stehen Knochenschmerzen (Spontan- und Belastungsschmerzen) unterschiedlicher Intensität und unterschiedlichen Charakters. Als Ausdruck eines osteodestruktiven Prozesses treten meistens schmerzhafteste Bewegungseinschränkungen, Schwellungszustände, neurologische Ausfälle und letztlich pathologische Frakturen auf.

Die Prognose ist immer noch ausgesprochen schlecht (Vincent et al. 2015), sie ist im Wesentlichen vom Auftreten und der Anzahl der Knochenmetastasen, dem Zeitintervall zwischen der Erstdiagnosestellung und der Therapie des Bronchialkarzinoms sowie der Sensitivität auf Chemo- und/oder Strahlentherapie oder von ergänzenden medikamentösen Therapiekonzepten wie Bisphosphonaten abhängig. Knochenmetastasen eines Bronchialkarzinoms bedingen eine besondere ungünstige Prognose (Utzschneider et al. 2009).

## 6.2. Risikoprofil: Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Altersmedian der vorliegenden Patienten betrug am Operationstag der Knochenmetastasen 62 Jahren bei einer Streuung von 16 bis 89 Jahren.

Der Lungenkrebs mit Metastasen ist bei Kindern und jungen Menschen äußerst selten (De Martino et al. 2018, Yu et al 2010, Türüt et al. 2006). Leider war den Krankenakten aufgrund der Operation im Jahr 1984 bei unseren 16-jährigen Patienten keine relevante Anamnese bzgl. zum Beispiel des Li-Fraumeni Syndroms zu entnehmen. Das Li-Fraumeni Syndrom bezeichnet eine genetisch veranlagte Prädisposition für die Entstehung verschiedener Tumore im kinder- und jugendlichen Alter, unter anderem des Bronchialkarzinoms. Die Grundlage bildet eine Mutation des TP53-Gens (Kato et al. 2011, Foretova et al 2012).

Hessler et al. 2008 untersuchten 68 Patienten, die aufgrund vertebraler Metastasen bei Bronchialkarzinom zwischen 1999-2003 operiert wurden. Das Durchschnittsalter betrug 62,6 Jahre. Demnach stimmte die Altersverteilung des vorgelegten Krankengutes mit den Angaben in der Literatur überein. Eine Altersgrenze der operierten Patienten mit Knochenmetastasen bei Bronchialkarzinom gibt es nicht. Das biologische Alter kann jedoch Einfluss auf die zu wählende operative Therapie im Sinne eines resezierenden oder nichtresezierenden Verfahrens der Knochenmetastasen gewinnen (Friedl et al. 1992).

Aufgrund steigenden Tabakkonsums der Frauen kommt es diesbezüglich immer mehr zu einer Angleichung der Geschlechter (Coleman et al. 1993, Alberg et al. 2005).

Im vorliegenden Patientengut zeigte sich eine deutliche Mehrheit an männlichen Patienten. Die Geschlechter waren verteilt in 48 männliche und 10 weibliche Patienten. Die Relation von erkrankten männlichen zu weiblichen Patienten lag bei fast 5:1. Auch bei vergleichbaren Studien überwog der Anteil der männlichen Patienten, allerdings beispielsweise bei Hessler et al, mit 44 männlichen und 24 weiblichen Patienten, nur etwa im Verhältnis 2:1.

Zwischen den beiden Geschlechtern wurde keine signifikante Abweichung hinsichtlich der Überlebenszeit ( $p=0,16$ ) gesehen. Bei Männern ist das Bronchialkarzinom die Krebserkrankung, die am häufigsten zum Tod führt.



### 6.3. Lokalisation der operierten Metastase

Das Auftreten der Skelettmetastasen ist als Zeichen der Generalisierung einer Tumorerkrankung zu verstehen. Eine Genesung des Patienten mit einer disseminierten Tumorerkrankung im Stadium der Knochenmetastasen ist ausgesprochen unwahrscheinlich.

Das Knochen- und Knochenmarkstruktur ist nach Lunge und Leber das dritte Zielorgan hämatogener Metastasen. Das Auftreten von Metastasen im Bereich der Bewegungsorgane wird besonders häufig bei Bronchial-, Mamma-, und Prostatakarzinom beobachtet. Bei den untersuchten Patienten traten die ossäre Metastasen meistens im Wirbelsäulenbereich, hier vor allem der BWS, gefolgt vom Femur und Os ilium auf. Die Verteilung ist grundsätzlich vergleichbar mit den Literaturangaben. Die Autoren Kolles, Schmitt beschreiben die häufigste Metastasenlokalisation in der Wirbelsäule (58%); an zweiter Stelle folgte das Becken (20,6%) und Femur (15,2%) (Kolles et al. 1987). Eine retrospektive Analyse an 176 Patienten mit malignen Primärtumoren von Koswig et al. liefert vergleichbare Ergebnisse. In der Literatur wird die Metastasenbestrahlung mit 50% als lokalisiert in den Wirbelsäulen beschrieben. Der Beckenbereich und die Extremitäten wurden in ca. 20% bestrahlt (Koswig 1999). In Hertleins Veröffentlichung 1993 werden bei 253 Patienten Skelettmetastasen in 36% der Fälle in der Wirbelsäule, in 35% in den unteren und in 22% in den oberen Extremitäten festgestellt. Tunn et al. (2000) weisen ossäre Metastasen in der Reinform vom Häufigsten zum Seltensten in der Wirbelsäule, Becken, Femur, Rippen, Schädel und letztendlich seltener am Humerus nach. Bei diesen Häufigkeiten kann natürlich ein Bias aufgetreten sein, bedingt dadurch, dass Operationsindikationen an der Wirbelsäule und an den unteren Extremitäten häufiger gestellt wurden. Das heißt, es wurde nur in diesen Fällen operiert, in denen es zu erheblichen Problemen kam (neurologische Ausfälle bei Wirbelsäulenmetastasen oder pathologischen Frakturen der unteren Extremitäten).

### 6.4. Operationsindikation und Vergleich der Operationsmethoden

Ziel der chirurgischen Behandlung ossärer Metastasen ist die prompte und lang anhaltende Belastungsfähigkeit, um eine Optimierung der Lebensqualität zu ermöglichen. Operative Eingriffe der Skelettmetastasen haben in der Regel palliativen Charakter (Burri 1977). Patienten mit primärem Bronchialkarzinom mit einer schlechten Prognose und kurzer Lebenserwartung sollten nach Möglichkeit schonend therapiert werden, so dass eine sofortige Belastungsstabilität garantiert ist (Wirbel 1995). Viele Veröffentlichungen beschäftigen sich mit Kriterien zur Operationsindikation. Sie wird vom Grad der Instabilität, vom Ausmaß der Destruktion der Knochen und, bei Wirbelsäulenbefall, vom Vorliegen neurologischer Symptome, sowie Schmerzen, beeinflusst. Zu den dringenden Operationsindikationen gehören pathologische Frakturen und beginnende oder manifeste Querschnittssymptome bei Wirbelsäulenbeteiligung.

Für die Auswahl der chirurgischen Maßnahmen wurden bei dem untersuchten Patientengut folgende Indikationen berücksichtigt werden: Schmerzen bei 55, pathologische Frakturen bei 25, neurologische Ausfälle bei 14 und eine Schwellung bei 7 Patienten.

Die langfristige Prognose der Patienten kann durch einen kurativen Ansatz (R0) verbessert (Hermanek et al 1994). In der untersuchten Patientengruppe hatten insgesamt 5 Patienten Status R0, 43 Patienten Status R1 und 10 Patienten Status R2, somit hatten sie weitestgehend palliativen Charakter. Die therapeutischen Behandlungen sind von der Operabilität und Lokalisation der ossären Metastasen, sowie auch von den Beschwerden des Patienten abhängig. Typischerweise gibt es bei pathologisch veränderten Knochen zwei operative Verfahren, die

Verbundosteosynthese und der endoprothetische Gelenkersatz. Beide Verfahren werden bei Becken- und proximalen Femurmetastasen zur Funktionserhaltung als die Methode der Wahl durchgeführt. Sie können kombiniert werden (Isler 1990, Mutschler 1982). Bei den Knochenmetastasen des Beckens und der Extremitäten ist die intraläsionale Resektion ohne oder mit Verbundosteosynthese bzw. protetischem Ersatz eine häufige Therapieform (Euler 1994). Dank des operativen Methodenansatzes ist es möglich beinahe jede pathologische Knochenfraktur technisch zu stabilisieren.

In unserer Studie wurden bei 58 Patienten Operationen aufgrund ossärer Metastasen notwendig. Die operierten Metastasen befanden sich meistens in der Wirbelsäule, gefolgt von Femur und Os ilium. Entsprechend der Lokalisation und des Allgemeinzustandes wurden verschiedene ausgedehnte OP-Methoden angewendet: Totalendoprothese (TEP) wie Tumorprothese und „Normal“-Prothese, Wirbelsäulenstabilisierung, TU-Resektion und Verbundosteosynthese.

Zwischen 1971-1985 wurden von Holzheimer 97 palliative Operationen der Knochenmetastasen durch Verbundosteosynthesen, Endoprothesen und/oder Resektionen des Tumors vor allem im proximalen Femurbereich, im Femurschaft, im Humerus und im Becken durchgeführt. In je einem Fall erfolgte die Stabilisierung des Schenkelhalses durch einen Laschennagel sowie die Stabilisierung der Wirbelsäule durch Spondylodese. In weiteren Fällen wurde eine Exzision vorgenommen. Im Gegensatz zu dem Untersuchungsmaterial in dieser Arbeit handelte es sich bei Holzheimer bei den Primärtumoren um Mammakarzinome, gefolgt von Bronchialkarzinomen (Holzheimer 1988).

Bei der operativen Versorgung der ossären Metastasen an den Extremitäten stand bei Graupe die palliative Exkochleation im Vordergrund und nicht die weite Entfernung des Tumors. Bei größeren Knochenmetastasen wurde insgesamt 37 Mal eine Verbundosteosynthese durchgeführt. Ein endoprothetischer Gelenkersatz wurde bei 30 Patienten vorgenommen. Zum Gelenkersatz und Aufbau des Hüftgelenkes wurden die entsprechenden Standardprothesen eingesetzt (Graupe 1996). Bei beiden Autoren wurden die pathologischen sowie drohenden Frakturen als absolute Operationsindikation gewertet. Eine Kontraindikation bestand bei Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand und voraussichtlicher Überlebensdauer unter 3 Monaten. Die viszerale Metastasen dagegen stellten keine Kontraindikation dar.

Kein Patient in unserer Studie verstarb an den direkten Folgeerscheinungen der Operation, aber immerhin sechs innerhalb eines Monats nach der Operation. Die operativen Verfahren wurden so gewählt, dass eine nochmalige Operation aufgrund eines Rezidivs oder Komplikationen in der Regel vermieden werden konnten. Eine nochmalige Operation war nur in insgesamt fünf Fällen nötig, zwei Biopsien, eine TEP, eine Verbundosteosynthese und eine Amputation des Oberschenkels.

Trotz des palliativen Charakters und der schlechten Prognose der operativen Interventionen sollten ihre Vorteile genutzt werden. Schmerzbefreiung, rasche Funktionswiederkehr, die Wiederherstellung der Belastungsfähigkeit, Stabilisierung der betroffenen Regionen und Pflegeleichterung als Effekt der chirurgischen Verfahren beeinflussen positiv die Gesamtsituation bei Krebspatienten (Salvati et al. 1998, Friedl 1990, Euler 1994).

## 6.5. Überleben

Ein wichtiges Kriterium bei der Entscheidung zur Behandlung der Knochenmetastasen ist die erwartete Überlebenszeit des Patienten (Hertlein et al. 1993). Die Überlebensdauer der Patienten mit ossären Metastasen hängt jedoch in hohem Maße vom primären Tumor ab. Die Patienten mit Knochenmetastasen bei Bronchialkarzinom haben eine schlechte Prognose (Yazawa 1990, Ono 2010). Retrospektive Studien konnten zeigen, dass die Patienten nach der Operation einer Skelettmetastase eines Bronchialkarzinoms durchschnittlich nach ca. 6 Monaten ver-

storben waren. Patienten mit einem Mammakarzinom überlebten dagegen durchschnittlich 2 Jahre nach der operativen Therapie der Knochenmetastasen, also wesentlich länger (Tunn et al. 2000).

Bei Decker T. et al. 2002 lag die mittlere postoperative Überlebenszeit bei 5,6 Monaten.

In dem Kollektiv von Friedl et al. 1992 für die Jahre von 1982-1989 war die durchschnittliche Überlebenszeit aufgrund eines Anteils an Mamma- und/oder Prostatakarzinompatienten mit 7,5 Monaten höher als nur bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Die Studie von Harrington ließ eine deutlich verkürzte durchschnittliche Überlebenszeit von 3,6 Monaten bei Skelettmetastasen eines Bronchialkarzinoms erkennen (Harrington 1981). Ebenso berichtet Yazawa über eine Überlebenszeit von nur 3,2 Monaten (Yazawa 1990).

### **6.5.1. Überlebenszeiten nach Histologie des Primärtumors**

In dieser Studie lag die mediale Überlebenszeit des Kollektivs bei 5,9 Monaten. Von entscheidender Bedeutung für die Therapie und Prognose des Patienten mit Knochenmetastasen sind histologischer Typ und Stadium des Bronchialkarzinoms und der Allgemeinzustand des Patienten. Eine Unterscheidung zwischen klein- und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom ist für eine systemische Therapie bedeutsam. Bei einem kleinzelligen Bronchialkarzinom wird nach durchgeführter Chemotherapie in über drei Viertel der Fälle mit der Remission und auch dem Ansprechen der Knochenmetastasen gerechnet. Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom dagegen sind die Therapieergebnisse wesentlich schlechter (Nielsen et al. 1991).

Ein signifikanter Überlebensvorteil ( $p=0,018$ ) hat sich bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom über alle histologischen Subgruppen hinweg gezeigt. Die Patienten lebten im Median 9,8 Monate. Die schlechtesten Langzeitergebnisse hatten Patienten mit Plattenepithelkarzinom. Die mediane Überlebenszeit nach OP betrug in diesem Kollektiv 2,3 Monate. Ursache ist unseres Erachtens hier die Effektivität der Chemotherapie, gerade beim kleinzelligen Bronchialkarzinom.

### **6.5.2. Überlebenszeiten nach Knochenmetastasenanzahl**

Bei 20 unserer Patienten wurden zum Operationszeitpunkt multiple Knochenmetastasen festgestellt. 21 Patienten wiesen solitäre Metastasen auf und 17 Patienten hatten ossäre sowie viszerale Metastasen.

Der Unterschied in den Überlebenszeiten der Patientengruppe mit multiplen und solitären Knochenmetastasen ist nicht signifikant ( $p=0,11$ ). Zum gleichen Ergebnis kommt eine frühere Untersuchung (Dürr u. Pellengahr 2002); in der Literatur wurden aber auch Studien beschrieben, die diesbezüglich eine Abhängigkeit nachweisen konnten (Bauer 1995).

Ebenso ließ sich bei den Patienten mit viszeralen Filiae kein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne viszerale Filialaen in den Überlebenszeiten nachweisen ( $p=0,19$ ), im Gegensatz zu in der Literatur beschriebenen, vorhergehenden Untersuchungen mit gemischten Patientengut (Bauer 1995, Dürr u. Pellengahr 2002). Ursache dürfte die in aller Regel ungünstige Prognose der Patienten mit Bronchialkarzinom sein.

Je länger der Zeitraum zwischen der Primärtherapie des Tumorsleidens und der Erstdiagnose einer Knochenmetastase ist, umso niedriger ist die Wahrscheinlichkeit eines baldigen Auftretens weiterer Metastasen (Friedl et al. 1992).

### 6.5.3. Überlebenszeiten nach Operation der Skelettmetastasen

Es zeigte sich, dass pathologische Frakturen, die in unserem Kollektiv 25 Mal auftraten, ein prognostisch negativer Faktor für das Überleben des Patienten sind. Die Dauer der Lebenserwartung der Patienten mit pathologischen Frakturen beträgt nur 4-15 Monate (Friedl 1990). Prognostisch ungünstig sind zusätzliche viszerale- oder Gehirnmastasen (Bauer 1995, Liu 2010). Vergleicht man jene Patienten die nur eine Biopsie der Knochenmetastasen erhielten mit jenen, die aufwendiger versorgt oder reseziert wurden, so fand sich kein prognostischer Unterschied. Es folgt im Schluss, dass die operativen Maßnahmen am Skelett die Prognose in keiner Weise verbessern konnten. Einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten scheint zunächst allerdings die TEP-Implantation ( $p=0,024$ ) zu haben. Bei der Auswertung lag der Median der Überlebenszeit der Patienten mit TEP-Implantation fast um 3 Monate niedriger als der Patienten ohne TEP-Implantation. Bei 7 von 11 Patienten mit implantierter TEP ist im Datenmaterial jedoch eine vorhergehende pathologische Fraktur ausdrücklich dokumentiert und in den anderen Fällen lässt sich diese trotz fehlender Angaben zumindest vermuten. Aufgrund der schlechten Prognose bei Patienten mit einer pathologischen Fraktur ergibt sich dadurch automatisch auch eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit bei TEP-Implantation.

Fast jede metastasenbedingte, drohende oder manifeste pathologische Fraktur ist durch Einführung der Verbundosteosynthese, gefolgt vom endoprothetischen Ersatz der häufig befallenen unteren, proximalen Extremitäten technisch stabilisierbar geworden (Muhr et al. 1981). Entscheidend für den Entschluss zum chirurgischen Eingriff ist nicht die Verlängerung der Lebenserwartung des Patienten (Spring 1991). Die operative Behandlung der ossären Metastasen heilt nicht die Krankheit, kann jedoch bei exakter Planung und Durchführung vielen Patienten helfen, indem sie ihr Leiden lindert und ihre Lebensqualität verbessert (Guo 2009).

### 6.5.4. Überlebensvergleich Strahlen- und Chemotherapie

Eine optimale Behandlung des Patienten mit Knochenmetastasen sollte durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von Tumororthopäden mit anderen Fachdisziplinen wie: z.B. Strahlentherapie und/oder Onkologie erfolgen. Der Strahlentherapie wird eine besondere Bedeutung bei der palliativen Versorgung der Skelettmastasen zugeschrieben. Das Behandlungsziel ist eine rasche und effektive Schmerzlinderung sowie eine Verhinderung von drohenden pathologischen Frakturen durch Remineralisation.

Schmerzen, die durch ossäre Metastasen verursacht werden, können durch eine palliative Bestrahlung gelindert oder beseitigt werden (Souchon 2004). Somit sollten bei der Schmerzbekämpfung bei Skelettmastasen nicht in erster Linie Analgetika oder Opiate verwendet werden, sondern eine tumorspezifische Behandlung wie eine Strahlen- oder Chemotherapie im Vordergrund stehen (Sonntag 1969).

In der Regel schloss sich in unserer Studie an die Operation eine Nachbestrahlung und/oder eine Chemotherapie an, oder diese wurden in einigen Fällen auch präoperativ durchgeführt. Der Operation der Knochenmetastasen folgte in 15 Fällen eine postoperative Chemotherapie, in 6 Fällen wurde sie präoperativ und in 5 Fällen prä- und postoperativ durchgeführt. Ein signifikanter Einfluss der prä-, post- oder prä- und postoperativen Chemotherapie auf die Überlebenszeit der Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso ließ sich kein Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und post-, prä- oder prä- und postoperativer Strahlentherapie herstellen. Die Tumorerkrankung mit Nachweis eines systemischen Skelettbefalls ist nicht mehr heilbar (Koswig et al. 1999). Der Einsatz von Strahlentherapie oder Chemotherapie bewirkt eine Verbesserung der Lebensqualität, unter Umständen auch eine Lebensverlän-

gerung. Der hoch selektierte Charakter unseren Patientengutes lässt hier eine Beurteilung aber nicht zu.

#### **6.5.5. Überlebenszeiten nach Lokalrezidiv**

Wie bereits festgestellt wurde lebten die Patienten **mit** festgestelltem Lokalrezidiv signifikant länger. Hier ist die Abhängigkeit aber eher in umgekehrter Richtung zu verstehen: Bei Patienten, die eine längere Überlebenszeit auswiesen, bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Lokalrezidiv entwickelte, da dieses Risiko mit zunehmender Überlebensdauer steigt. Eventuell ist eine Ursache auch in unterschiedlich aggressiver Tumorbilogie zu sehen.

#### **6.5.6. Überlebenszeiten bei Komplikationen**

In der Studie traten bei 4 Patienten (6,9%) nach dem chirurgischen Eingriff jeweils eine Bronchopneumonie, eine Fissur der Tibia und pulmonale Komplikationen auf. Einmal wurde eine Reanimation durchgeführt. In der Literatur wird vor allem über Wundheilungsstörung, Infektionen und Komplikationen technischer Natur berichtet (Capana 1987, Windhager 1989). Patienten ohne Komplikationen nach dem chirurgischen Eingriff wiesen in Relation zu solchen mit postoperativen Komplikationen in unserer Untersuchung keine signifikant erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

## 7. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden Daten von 58 konsekutiven Patienten mit Knochenmetastasen bei Bronchialkarzinom erfasst und ausgewertet, bei denen in einem Zeitraum von 25 Jahren ossäre Metastasen operiert wurden. Das Ziel dieser Arbeit war es eine prognostische Auswertung sowohl der Überlebensparameter als auch der Komplikationen nach der operativen Behandlung der ossären Metastasen eines Bronchialkarzinoms zu ermitteln. In einer retrospektiven Analyse wurden 48 Männern und 10 Frauen mit Skelettmetastasen bei histologisch gesichertem Bronchialkarzinom ausgewertet. Somit betrug das Verhältnis von Männern zu Frauen 5:1. Das Durchschnittsalter lag bei 61,5 Jahre. Die Altersspanne reichte von 16 bis 89 Jahren. Als Median für das Überleben der Patienten nach der OP der Knochenmetastase ergab sich 5,9 Monate. Dies entsprach den Literaturangaben zu vorangegangenen vergleichbaren Untersuchungen. Die durchschnittliche Zeitspanne von der Diagnosestellung des Bronchialkarzinoms bis zur Operation der Knochenmetastasen betrug 8,3 Monate. Bei 20 Patienten wurden multiple ossäre Metastasen festgestellt, in 21 Fällen fand sich lediglich ein solitärer Knochenherd. 17 Patienten zeigten weitere viszerale Metastasen. Nach der Operation lebten nach 5 Monaten noch 57% der Patienten. Nur ein Patient überlebte nach einer operativ versorgten Knochenmetastase 39,9 Monate. Lokalrezidive traten in 7 Fällen auf.

Bezüglich der Überlebenszeiten konnten in dieser Untersuchung teils im Gegensatz zur Literatur **keine signifikanten** Abhängigkeiten von folgenden Parametern nachgewiesen werden:

- Alter
- Geschlecht
- Zahl und Lokalisation der ossären Metastasen
- Viszerale Metastasen
- Prä- und/oder postoperative Strahlen- und /oder Chemotherapie

**Signifikante Unterschiede** bezüglich der Überlebenszeit ließen sich mit dieser Untersuchung in vier Bereichen aufzeigen:

- Patienten ohne pathologische Fraktur hatten eine signifikant höhere Überlebensdauer; mehr als doppelt so lang wie Patienten mit pathologischer Fraktur.
- Patienten, die einer TEP-Implantation unterzogen wurden, wiesen eine signifikant **kürzere** Überlebensdauer auf. Die Ursache ist hierbei jedoch wohl nicht in der TEP-Implantation zu suchen. Da bei 64% dieser Patienten eine pathologische Fraktur ausdrücklich dokumentiert ist und sie sich in den anderen Fällen trotz fehlender Angaben zumindest annehmen lässt, so ist zu vermuten, dass hier eine ursächliche Begründung in der bereits vorhandenen pathologischen Fraktur zu sehen ist und nicht in der darauf folgenden TEP-Implantation.
- Bezüglich der Histologie des Primärtumors wiesen Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom über alle histologischen Subgruppen hinweg einen signifikanten Überlebensvorteil auf. Die Patienten lebten im Median etwa ein Drittel länger.
- Patienten **mit** festgestelltem Lokalrezidiv lebten signifikant **länger**; diese Abhängigkeit ist jedoch vermutlich so zu verstehen, dass bei diesen Patienten aufgrund der längeren Überlebenszeit eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand, dass sich ein Lokalrezidiv entwickeln konnte.
- Die Wahl des Operationsverfahrens insgesamt wirkte sich nicht auf die Prognose der Patienten aus.

Für die unerwarteten Ergebnisse im Fall der Lokalrezidive und TEP Implantation ist möglicherweise auch die aggressive Tumorbilogie ursächlich.

Diese und die veröffentlichten Daten belegen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Bronchialkarzinom mit Knochenmetastasen generell gering ist. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms in den letzten 20 Jahren hat sich die Prognose nur unwesentlich geändert. Das Auftreten von ossären Metastasen ist für die Patienten meistens sehr ungünstig. Die Genesung der Krebserkrankten in fortgeschrittener Phase mit Skelettmastasen ist kaum zu erreichen.

Alle therapeutischen Bestrebungen werden daher meist von der individuellen Lebensqualitätsverbesserung bestimmt. Im Vordergrund der Knochenmetastasentherapie steht daher die Linderung der Symptome. Die Komplexität der Befunde ermöglicht aber kein schematisiertes Vorgehen. Die systematische Therapie ist sehr durch den individuellen Allgemeinzustand beeinflusst und durch quantitative Messparameter nur schwer zu erfassen. Die heutigen medizinischen Maßnahmen bieten jedoch verschiedene erfolgreiche palliative Therapien. Die Radiotherapie in Kombination mit der Chirurgie oder Chemotherapie steht aktuell im Vordergrund.

Dabei ist der Zweck der operativen Eingriffen die Verhinderung von Komplikationen und die schnelle und auch andauernde Belastungsfähigkeit, um eine direkte Besserung der Lebensqualität durch Schmerzfreiheit, Mobilisierung und Unabhängigkeit des einzelnen Patienten zu erreichen. Somit wird nach sorgfältiger Überlegung die Entscheidung für chirurgische Eingriffe getroffen, um die erreichbaren Lebensbedingungen zu verbessern und nicht die Überlebensdauer zu verlängern. Auch wenn ein operativer Eingriff nur teilweise Erfolg hat, ist die geminderte Pflegebedürftigkeit des Patienten eine Beschwerdelinderung.

Es ist anzunehmen, dass mit dem wachsenden Fortschritt der Palliativtherapie immer mehr Tumorkranken, auch mit disseminierten Krankheiten, würdevoll ihr Leben beenden können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mittlerweile publiziert. (Utzschneider et al. 2011).

## 8. Literaturverzeichnis

1. **Adami S.**, Zamberlan N.  
Adverse effects of bisphosphonates.  
Drug Saf. 1996 Mar; 14(3): 158-70.
2. **Aberle D.R.**, Adams A.M., Berg C.D., Black W.C., Clapp J.D., Fagerstrom R.M., Gareen I.F., Gatsonis C., Marcus P.M., Sicks J.D.  
Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening.  
N Engl J Med. 2011 Aug 4; 365(5): 395-409.
3. **Alberg A.J.**, Brock M.V., Samet J.M.  
Epidemiology of lung cancer: looking to the future.  
Journal of Clinical Onkology 2005 May 10; 23(14): 3175-85.
4. **Bauer HC.**, Wedin R LS., Howell A.  
Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients.  
Acta Orthop Scand. 1995 Apr; 66(2): 143-146.
5. **Baur-Melnyk A.**, Reiser M.  
Staging of multiple myeloma with MRI: comparison to MSCT and conventional radiography.  
Radiologe 2004 Sep; 44(9): 874-81.
6. **Bialous S.A.**, Sama L.  
Lung Cancer and Tobacco: What Is New?  
Nurs Clin North Am. 2017 Mar; 52(1): 53-63.
7. **Bittner R.C.**, Felix R.  
Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art.  
Europ Respir J. 1998 Jun; 11(6): 1392-1404.
8. **Body J.J.**, Diel I.J., Lichinitser M.R., Kreuser E.D., Dornoff W., Gorbunova V.A., Budde M., Bergström B.  
Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases.  
Annals of Oncology 2003 Sep; 14(9): 1399-1405.
9. **Bozinovski S.**, Vlahos R., Anthony D., McQualter J., Anderson G., Irving L., Steinfors D.  
COPD and squamous cell lung cancer: aberrant inflammation and immunity is the common link.  
Br J Pharmacol. 2016 Feb; 173(4): 635-48.
10. **Bray F.**, Tyczynski J.E., Parkin D.M.  
Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries.  
European Journal of Cancer. 2004 Jan; 40(1): 96–125.
11. **Burri C.**, Rüter A.



Die chirurgische Behandlung von Knochenmetastasen.  
Aktuelle Probl Chir Orthop. 1977; 5: 140-160.

12. **Call S.**, Obiols C., Rami-Porta R., Trujillo-Reyes J.C., Iglesias M., Saumench R., Gonzalez-Pont G., Serra-Mitjans M., Belda-Sanchis J.  
Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy for Staging Non-Small Cell Lung Cancer.  
Ann Thorac Surg. 2016 Apr; 101(4): 1326-33.

13. **Capana R.**, van Horn J.R., Guernelli N., Briccoli A., Ruggieri P., Biagini R., Bettelli G., Campanacci M.  
Complications of pelvic resections.  
Arch Orthop Trauma Surg. 1987; 106(2): 71-77.

14. **Cheung C.H.Y.**, Juan H.F.  
Quantitative proteomics in lung cancer  
J Biomed Sci. 2017 Jun 14; 24(1): 37.

15. **Clines G.A.**, Guise T.A.  
Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone.  
Endocr Relat Cancer. 2005 Sep;12(3): 549-83.

16. **Coleman M.P.**, Esteve J., Damiacki P., Arslan A., Renard H.  
Trends in cancer incidence and mortality.  
ARC Sci Publ. 1993; (121): 311-42.

17. **Coleman R.E.**  
Bisphosphonates: clinical experience.  
Oncologist. 2004; 9(4 Suppl): 14-27.

18. **Crino L.**, Weder W., van Meerbeeck J., Felip E.  
Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
Ann Oncol. 2010 May; 21 (Suppl 5): 103-15.

19. **De Groen P.C.**, Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D., Pryor-Tillotson S., Seleznick M.J., Pinkas H., Wang K.K.  
Esophagitis associated with the use of alendronate.  
N Engl J Med. 1996 Oct 3; 335(14): 1016-21.

20. **De Groot P.M.**, Wu C.C., Carter B.W., Munden R.F.  
The epidemiology of lung cancer.  
Transl Lung Cancer Res. 2018 Jun; 7(3): 220-233.

21. **De Martino L.**, Errico M.E., Ruotolo S., Cascone D., Chiaravalli S., Collini P., Ferrari A., Muto P., Cinalli G., Quaglietta L.  
Pediatric lung adenocarcinoma presenting with brain metastasis: a case report.  
J Med Case Rep. 2018 Sep 2; 12(1): 243.

22. **Decker T.**, Häntze S., Held A., Reichel H.

Prognose nach operativer Therapie von Knochenmetastasen.  
Z ORTHOP GRENZGEB; 2002; 140: 139.

23. **Diel I.J.**, Possinger K.  
Bisphosphonate in der Onkologie.  
Uni-Med; 1999: 24-35.

24. **Dürr H.R.**, Pellengahr C., Wegener B., Jansson V.  
Ossäre Metastasierung: Welche Patienten sollten operativ behandelt werden?  
Z ORTHOP GRENZGEB; 2002; 140: 139.

25. **Dürr H.R.**, Maier M., Pfahler M., Baur A., Refior H.J.  
Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma.  
Clin Orthop Relat Res. 1999 Oct; (367): 283-90.

26. **Ebihara A.**, Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T., Naruke T., Uno K., Kuwahira I., Eguchi K.  
Characteristics of advantages of positron emission tomography over computed tomography for N-staging in lung cancer patients.  
Jpn J Clin Oncol. 2006 Nov; 36(11): 694-8.

27. **Eble M.J.**, Wannenmacher M.  
Lokale Strahlentherapie bei der Behandlung von Skelettmetastasen.  
Orthopäde 1998 Apr; 27(4): 245-249.

28. **Eble M.J.**, Eckert W., Wannenmacher M.  
Stellenwert der lokalen Strahlentherapie in der Behandlung ossärer Metastasen, pathologischer Frakturen und Myelonkompressionen.  
Radiologe. 1995 Jan; 35(1): 47-54.

29. **Euler E.**, Betz A., Schweiberer L.  
Stabilizing procedures in tumor-induced bone defects of the pelvis and extremities.  
Orthopäde. 1994 Nov; 23(6): 410-20.

30. **Faris N.R.**, Smeltzer M.P., Lu F., Fehnel C.L., Chakraborty N., Houston-Harris C.L., Robbins E.T., Signore R.S., McHugh L.M., Wolf B.A., Wiggins L., Levy P., Sachdev V., Osarogiagbon R.U.  
Evolution in the Surgical Care of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the Mid-South Quality of Surgical Resection Cohort.  
Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 29(1): 91-101.

31. **Foretova L.**, Sterba J., Opletal P., Mach V., Lisy J., Petrakova K., Palacova M., Navratilova M., Gaillyova R., Puchmajerova A., Krepelova A., Machackova E.  
Li-Fraumeni syndrome - a proposal of complex prevention care for carriers of TP53 mutation with total-body MRI.  
Klin Onkol. 2012; 25 Suppl: 49-54.

32. **Fottner A.**, Szalantzy M., Wirthmann L., Stähler M., Baur-Melnyk A., Jansson V., Dürr H.R.  
Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment.  
BMC Musculoskelet Disord. 2010 Jul 3; 11: 145.

33. **Friedl W.**,  
Indication, management and results of surgical therapy for pathological fractures in patients with bone metastases.  
Eur J Surg Oncol. 1990 Aug; 16(4): 380-96.
34. **Friedl W.**, Mieck U., Fritz T.  
Chirurgische Therapie von Knochenmetastasen der oberen und unteren Extremitäten.  
Chirurg. 1992 Nov; 63(11): 897-911.
35. **Ganz R.**, Fernandez D.  
Die Behandlung pathologischen Frakturen bei Metastasen.  
Therapeutische Umschau 1973 Apr; 30(4): 307-9.
36. **Gay B.**, Arbogast R., Imhof M., Düsel W.  
Operative Behandlung von Extremitäten-Metastasen.  
MMW Munch Med Wochenschr. 1983 Jan 7; 125(1): 11-2.
37. **Gralow J.**, Tripathy D.  
Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates.  
J Pain Symptom Manage. 2007 Apr; 33(4): 462-72.
38. **Grauer A.**, Ziegler R.  
Bisphosphonate therapy in the management of skeletal metastases.  
Orhopäde 1998 Apr; 27(4): 231-9.
39. **Graupe F.**, Heitmann C., Becker M., Holweck M., Dauer U., Stock W.  
Palliative chirurgische Behandlung von Knochenmetastasen.  
Dtsch Med Wschr. 1996 Mar 29; 121(13): 393-397.
40. **Griffin R.**, Ramirez R.A.  
Molecular Targets in Non-Small Cell Lung Cancer.  
Ochsner J. 2017 Winter; 17(4): 388-392.
41. **Guo W.**, Sun X., Ji T., Tang X.D.  
The surgical treatment of metastatic periacetabular tumors.  
Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2009 Nov 15; 47(22): 1718-21.
42. **Haase W.**, Schumacher W., Rey G.  
Therapie der Knochenmetastasen.  
Radiologe. 1978 Aug; 18(8): 310-315.
43. **Habermann E.T.**, Sachs R, Stern R.E., Hirsh D.M. Anderson W.J.  
The pathology and treatment of metastatic disease of the femur.  
Clin Orthop Relat Res. 1982 Sep; (169): 70-82.
44. **Hansen B. H.**, Keller J., Laitinen M., Berg P., Skjeldal S., Trovik C., Nilsson J., Waloe A., Kalen A., Wedin R.  
The Scandinavian Sarcoma group skeletal metastasis register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities.  
Acta Orthop Scand Suppl. 2004 Apr; 75(311): 11-5.

45. **Hansmann H.J.**, Wunsch C.  
Radiologische Diagnostik von Knochenmetastasen.  
Orthopäde. 1998 Apr; 27(4): 224-230.
46. **Harrington K.D.**  
The menagement of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease.  
J Bone Joint Surg Am. 1981 Apr; 63(4): 653-64.
47. **Hecht L.**, Beck H., Hecht-Zilch E.  
Knochenmetastasen.  
Med. Klin. 1979 Mar 9; 74(10): 349-352.
48. **Hermanek P.**, Wittekind C.  
Resttumor Klassifikation und Prognose  
Semin Surg Oncol. 1994 Jan-Feb; 10 (1): 12-20.
49. **Hernandez I.S.**, Alonso J.L., Sanchez C.A.  
Epidemiology of lung cancer in Spain and forecast for the future.  
Arch Bronconeumol. 2006 Nov; 42(11): 594-9.
50. **Herth F.J.F.**  
Epidemiologie, Symptomatik und Diagnostik des Bronchialkarzinoms.  
Kliniker 2005; 34 (7) 202-205.
51. **Herth F.J.F.**, Hoffmann H., Heussel C.P., Biederer J., Gröschel A.  
Lung cancer screening--update 2014.  
Pneumologie. 2014 Dec; 68(12): 781-3.
52. **Hertlein H.**, Schürmann M., Piltz S., Kauschke T., Lob G.  
Operative Behandlungsstrategien bei Femurmetastasen.  
Zentralbl Chir. 1993; 118(9): 532-538.
53. **Hessler C.**, Regelsberger J., Raimund F., Heese O., Madert J., Eggers C.  
Prognose nach operativem Wirbelsäuleneingriff bei Bronchialkarzinommetastasen.  
Chirurg. 2008 Jul; 79(7): 671-679.
54. **Heyszl G.**  
Die Strahlenbehandlung von Knochenmetastasen.  
Wiener medizinische Wochenschrift Nr. 22/1980.
55. **Hirano Y.**, Oda M., Tsunetzuka Y., Ishikawa N., Watanabe G.  
Long-term survival cases of lung cancer presented as solitary bone metastasis.  
Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Dec; 11(6): 401-4.
56. **Holdenrieder S.**  
Biomarkers along the continuum of care in lung cancer.  
Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2016; 245: 40-5.
57. **Holzheimer R.G.**, Kunze K.G.  
Palliative surgical therapy of pathologic fractures.

Unfallchirurgie. 1988 Oct; 14(5): 283-90.

58. **Hortobagyi** G.N., Theriault R.L., Lipton A., Porter L., Blayney D., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J.F., Seaman J.J., Knight R.D., Heffernan M., Mellars K., Reitsma D.J.  
Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate.

J Clin Oncol 1998 Jun; 16(6): 2038-44.

59. **Huang** C.H., Treat J.

New advances in lung cancer chemotherapy: topotecan and the role of topoisomerase I inhibitors.

Oncology 2001; 61(1Suppl): 14-24.

60. **Hubers** A.J., Heideman D.A., Duin S., Witte B.I., de Koning H.J., Groen H.J., Prinsen C.F., Bolijn A.S., Wouters M., van der Meer S.E., Steenbergen R.D., Snijders P.J., Uytendinck A., Berkhof H., Smit E.F., Thunnissen E.

DNA hypermethylation analysis in sputum of asymptomatic subjects at risk for lung cancer participating in the NELSON trial: argument for maximum screening interval of 2 years.

J Clin Pathol. 2017 Mar; 70(3): 250-254.

61. **Humphrey** L.L., Teutsch S., Johnson M.

Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force.

Ann Intern Med. 2004 May; 140(9): 740-753.

62. **Inoue** T., Takegahara K., Sonokawa T., Usuda J.

Complete Surgical Resection for Lung Cancer Invading Anterior Apex after Preoperative Chemoradiotherapy Via Transmanubrial Approach and Anterolateral Thoracotomy.

Kyobu Geka. 2017 Oct; 70(11): 910-914.

63. **Isler** B.

Chirurgische Maßnahmen bei metastatischen Läsionen des Extremitäten- und des Beckenskelettes.

Unfallchirurg. 1990 Oct; 93(10): 449-456.

64. **Kato** T., Ishikawa K., Satoh M., Kondo S., Kaji M.

Pleomorphic carcinoma of the lung arising in a patient with Li-Fraumeni syndrome: report of a case.

Surg Today. 2011 Jun; 41(6): 841-5.

65. **Kepka** L., Sprawka A., Casas F., Adbel-Wahab S., Agarwal J.P., Jeremic B.

Combination of radiotherapy and chemotherapy in locally advanced NSCLC.

Expert Rev Anticancer Ther. 2009 Oct; 9(10): 1389-403.

66. **Kolles** H., Schmitt O.

Erkrankungsverlauf von malignen Primärtumoren bei Vorliegen von Skelettmetastasen.

Z. Orthop. 1987; 125: 513-517.

67. **Koswig** S., Budach V.

Remineralisation und Schmerzlinderung von Knochenmetastasen nach unterschiedlich fraktionierter Strahlentherapie (10mal 3 Gy vs. 1mal 8 Gy).

Strahlenther Onkol. 1999 Oct; 175(10): 500–8.

68. **Koswig S.**, Buchali A., Böhmer D., Schlenger L., Budach V.  
Palliative Strahlentherapie von Knochenmetastasen.  
Strahlenther Onkol 1999 Oct; 175 (10): 509–14.

69. **Leschber G.**, Holinka G., Freitag L., Linder A.  
Mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma a critical assessment.  
Pneumologie 2000 Nov; 54(11): 489-493.

70. **Lipton A.**  
Toward new horizons: the future of bisphosphonate therapy.  
The Oncologist 2004; 9 Suppl 4:38-47.

71. **Lipton A.**  
Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention.  
J Support Oncol. 2004 May-Jun; 2(3):205-13.

72. **Liu N.N.**, Shen D.L., Chen X.Q., He Y.L.  
Clinical analysis of 355 patients with bone metastasis of malignant tumors.  
Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2010 Mar; 32(3): 203-7.

73. **Marom E.M.**, Bruzzi J.F., Truong M.T.  
Extrathoracic PET/CT findings in thoracic malignancies.  
J Thorac Imaging. 2006 May; 21(2): 154-66.

74. **Marshall J.K.**  
The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates.  
Expert Opin Drug Saf 2002 May; 1(1): 71-78.

75. **Marx R.E.**,  
Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.  
J Oral Maxillofac Surg, 2003 Sep; 61(9): 1115-7.

76. **Minami H.**, Ando Y., Nomura F., Sakai S., Shimokata K.  
Interbronchoscopist variability in the diagnosis of lung cancer by flexible bronchoscopy.  
Chest 1994 Jun; 105(6): 1658-1662.

77. **Monteillier A.**, Voisin A., Furrer P., Allemann E., Cuendet M.  
Intranasal administration of resveratrol successfully prevents lung cancer in A/J mice.  
Sci Rep. 2018 Sep. 24; 8(1): 14257.

78. **Muhr G.**, Tscherne H.  
Operative Behandlung bei Knochenmetastasen.  
Chirurg 1981 Jan; 52(1): 16-20.

79. **Mundy G.R.**  
Mechanisms of bone metastasis.  
American Cancer Society 1997 Oct 15; 80 (8 Suppl): 1546-56.

80. **Mundy G.R.**  
Bisphosphonates as cancer drugs.  
Hosp Pract. 1999 May 15;34(5): 81-94.
81. **Mundy G.R.**  
Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities.  
Nature Rev Cancer. 2002 Aug; 2(8): 584-593.
82. **Mutschler W., Burri C.**  
Results of treatment of tumors and metastases of the pelvis and proximal femur.  
Langenbecks Arch Chir. 1982; 358: 403-8.
83. **Nielsen O.S., Munro A.J., Tannock I.F.**  
Bone metastases: pathophysiology and management policy.  
J Clin Oncol 1991 Mar; 9(3): 509-524.
84. **Ono K., Nagashima A., yokoyama E., Nose N., Yasumoto K.**  
Long-term survival after surgical resection of bone metastasis from lung cancer.  
Kyobu Geka. 2010 Mar; 63(3): 216-9.
85. **Orr F.W., Lee J., Duivenvoorden W.C., Singh G.**  
Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis.  
Cancer. 2000 Jun 15; 88(12 Suppl): 2912-2918.
86. **Pang H., Ma N., Jiao M., Shen W., Xin B., Wang T., Zhang F., Liu L., Zhang H.**  
The Biological Effects of Dickkopf1 on Small Cell Lung Cancer Cells and Bone Metastasis.  
Oncol Res. 2017 Jan 2; 25(1): 35-42.
87. **Pantel K., von Knebel Doeberitz M., Izbicki J.R., Riethmüller G.**  
Disseminierte Tumorzellen: Diagnostik, prognostische Relevanz, Phänotypisierung und therapeutische Strategien.  
Chirurg 1997 Dez; 68(12): 1241-1250.
88. **Porfyridis I., Georgiadis G., Michael M., Frangopoulos F., Vogazianos P., Papadopoulos A., Kara P., Charalampous C., Georgiou A.**  
Rapid on-site evaluation with the Hemacolor rapid staining method of medical thoracoscopy biopsy specimens for the management of pleural disease.  
Respirology. 2016 Aug; 21(6): 1106-12.
89. **Provencio M., Sanchez A., Garrido P., Valcarcel F.**  
New molecular targeted therapies integrated with radiation therapy in lung cancer.  
Clin Lung Cancer. 2010 Mar 1; 11(2): 91-7.
90. **Rafiemanesh H., Mehtarpour M., Khani F., Hesami S.M., Shamlou R., Towhidi F., Salehiniva H., Makhsosi B.R., Moini A.**  
Epidemiology, incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world.  
J Thorac Dis. 2016 Jun;8(6):1094-102.

91. **Reichardt P.**  
Systemische Hormon- und Chemotherapie bei der Behandlung von Skelettmastasen.  
Orthopäde 1998 Apr; 27(4): 240-244.
92. **Rivera M.P.**, Detterbeck F., Mehta A.C.  
Diagnosis of lung cancer: the guidelines.  
Chest 2003 Jan; 123(1 Suppl): 129-136.
93. **Rosen L.S.**, Gordon D., Tchekmedyian N.S., Yanagihara R., Hirsh V., Krzakowski M., Pawlicki M., De Souza P., Zheng M., Urbanowitz G., Reitsma D., Seaman J.  
Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial.  
Cancer 2004 Jun 15; 100(12): 2613-21.
94. **Rosenthal D.I.**  
Radiologic diagnosis of bone metastases.  
Cancer 1997 Oct; 80(8 Suppl): 1595-607.
95. **Ross J.R.**, Saunders Y., Edmonds P.M., Patel S., Broadley K.E., Johnston S.R.  
Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer.  
BMJ. 2003 Aug 30; 327(7413): 469.
96. **Sabo D.**, Bernd L.  
Operative Therapie von Skelettmastasen der Extremitäten.  
Orthopäde 1998 May; 27(5): 274-281.
97. **Salvati M.**, Cervoni L., Puzzilli F., Raguso M., Ciappetta P., Delfini R.  
Metastatic spinal cord compression. Clinical remarks.  
Minerva Chir. 1998 Sep; 53(9): 727-30.
98. **Salzer M.**, Zwerina H.  
Operative Möglichkeiten bei Skelettmastasen.  
Wiener medizinische Wochenschrift 1972 Jul 1; 122(27): 422-5.
99. **Santos R.S.**, Raftopoulos Y., Keenan R.J., Halal A., Maley R.H., Landreneau R.J.  
Bronchoscopic palliation of primary lung cancer: single or multimodality therapy?  
Surg Endosc 2004 Jun; 18(6): 931-936.
100. **Sattel W.**, Schneider J., Hartog C.  
Die operative Behandlung von metastatisch bedingten pathologischen und drohenden Frakturen der Extremitäten.  
Zbl. Chirurgie 1984; 109(6): 418-427.
101. **Schmidbauer G.**, Ecker H.  
Diagnostik und Therapie metastasenbedingter pathologischer Frakturen.  
Unfallchirurgie 1992 Aug; 18(4): 203-12.
102. **Sehgal I.S.**, Dhooria S., Aggarwal A.N., Behera D., Agarwal R.



Endosonography Versus Mediastinoscopy in Mediastinal Staging of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.

Ann Thorac Surg. 2016 Nov; 102(5): 1747-1755.

103.**Sivapalan P.**, Naur T.M.H., Colella S., Richter Larsen K., Konge L., Frost Clemntsen P.

Impact of EBUS-TBNA on PET-CT Imaging of Mediastinal Nodes.

J Bronchology Interv Pulmonol. 2017 Jul; 24(3): 188-192.

104.**Skaug K.**, Eide G.E., Gulsvik A.

Prevalence and predictors of symptoms in the terminal stage of lung cancer: A community study.

Chest 2007 Feb; 131(2): 389-394.

105.**Sonntag R.W.**

Diagnose und Therapie von Skelettmetastasen und ihren Komplikationen.

Therapeutische Umschau, 1969 Jul; 26(7) 408-15.

106.**Souchon R.**

Die Zielsetzung bestimmt die Therapie.

Kliniker 2004; 33 (10): 267-272.

107.**Spiro S.G.**, Tanner N.T., Silvestri G.A., Janes S.M., Lim E., Vansteenkiste J.F., Pirker R.

Lung cancer: progress in diagnosis, staging and therapy.

Respirology. 2010 Jan; 15(1): 44-50.

108.**Spring W.**, Dittmer H.

Chirurgische Therapie bei großen Knochenmetastasen im Becken.

Onkologie 1991; 14: 322-332.

109.**Staehler M.**, Haseke N., Zilinberg E., Stadler T., Karl A., Siebels M., Dürr H.R., Siegert S., Jauch K.W., Bruns C.J., Stief C.G.

Complete remission achieved with angiogenic therapy in metastatic renal cell carcinoma including surgical intervention.

Urol Oncol. 2010 Mar-Apr; 28(2): 139-44.

110.**Steinborn M.**, Tiling R., Heuck A., Brügel M., Stäbler A., Reiser M.

Diagnostik der Metastasierung im Knochenmark mittels MRT.

Radiologie 2000 Sep; 40(9): 826-834.

111.**Stish B.J.**, Hallemeier C.L., Olivier K.R., Harmsen W.S., Allen M.S., Garces Y.I.

Long-Term Outcomes and Patterns of Failure After Surgical Resection of Small-Cell Lung Cancer.

Clin Lung Cancer. 2015 Sep; 16(5): 67-73.

112.**Strauss G.M.**, Dominioni L., Jett J.R., Freedman M., Grannis F.W.

Como international conference position statement: lung cancer screening for early diagnosis 5 years after the 1998 Varese conference.

Chest 2005;127;1146-1151.

113. **Su J.**, Anjuman N., Guarnera M.A., Zhang H., Stass S.A., Jiang F.  
Analysis of Lung Flute-collected Sputum for Lung Cancer Diagnosis.  
Biomark Insights. 2015 Aug 4; 10: 55-61.
114. **Thomas M.**, Gatzemeier U., Georg R., Matthiessen W., Horr H., Schönfeld N., Ukena D., Stamatis G.  
Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms.  
Pneumologie 2000 Aug; 54(8): 361-371.
115. **Tunn P.U.**, Schmidt-Peter P., Schlag P.M.  
Operative Behandlung von sekundären Knochentumoren.  
Onkologie 2000 Aug; 6: 738–746.
116. **Türüt H.**, Demirag F., Gulhan E., Tastepe I.  
Primary pulmonary mucinous adenocarcinoma in a 15-year-old boy.  
Eur J Cardiothorac Surg. 2006 May; 29(5): 851-3.
117. **Utzschneider S.**, Weber P., Fottner A., Wegener B., Jansson V., Dürr H.R.  
Prognoseadaptierte operative Behandlung von Knochenmetastasen.  
Orthopäde 2009 Apr; 38(4): 308, 310-12, 314-5.
118. **Utzschneider S.**, Wicherek E., Weber P., Schmidt G., Jansson V., Dürr H.R.  
Surgical treatment of bone metastases in patients with lung cancer.  
Int Orthop. 2011 May; 35(5): 731-6.
119. **Van Rensburg A.**, Neethling G.S., Schubert P.T., Koegelenberg C.F., Wright C.A., Bolliger C.T., Bernasconi M., Diacon A.H.  
Impact of routine sputum cytology in a population at high risk for bronchial carcinoma.  
Int J Tuberc Lung Dis. 2014 May; 18(5): 607-12.
120. **Viale P.H.**, Sanchez Yamamoto D.  
Bisphosphonates: expanded roles in the treatment of patients with cancer.  
Clin J Oncol Nurs. 2003 Jul-Aug; 7(4): 393-401.
121. **Vincent S.**, Perurena N., Govindan R., Lecanda F.  
Bone metastases in lung cancer. Potential novel approaches to therapy.  
Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 1; 192(7): 799-809.
122. **Watts N.**, Freedholm D., Daifotis A.  
The clinical tolerability profile of alendronate.  
Int Clin Pract Suppl 1999 Apr; 101: 51-61.
123. **Wehner W.**, Hörmann D.  
Die kombinierte chirurgisch-radiologische Therapie der drohenden oder erfolgten Spontanfraktur bei Metastasen in den langen Röhrenknochen.  
Zentralbl Chir. 1966 Aug 27; 91(35): 1277-84.
124. **Welker L.**, Galle J., Vollmer E.  
Bronchologische Biopsiediagnostik des Bronchialkarzinoms-Zytologie und/oder Histologie?  
Pneumologie 2004 Oct; 58(10): 718-723.

125. **Welker L.**, Schlöglaut B., Schumm F., Hecker E.  
Thorakoskopische Resektion des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.  
Pneumologie 2006; 60: 1-96.
126. **Windhager P.**, Ritschl P., Rokus U., Kicking W., Braun O., Kotz R.  
Die Rezidivhäufigkeit von intra- und extraläsional operierten Metastasen langer Röhrenknochen.  
Z. Orthop. 1989 Jul-Aug; 127(4): 402-5.
127. **Wirbel R.J.**, Mutschler W.E.  
Die chirurgische Therapie von Knochenmetastasen.  
Zentralblatt Chirurgie 1995; 120(9): 707-715.
128. **Wittekind C.**, Tannapfel A.  
Die Entstehung von Metastasen und ihre Klassifikation.  
Strahlenther. Onkol. 1996 Jun; 172(6): 287-294.
129. **Wittekind C.**, Compton C., Quirke P., Nagtegaal I., Merkel S., Hermanek P., Sobin L.H.  
A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status.  
Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3483-8.
130. **Yazawa Y.**, Frassica F.J., Chao E.Y., Pritchard D.J., Sirn F.H, Shives T.C.  
Metastatic bone disease: A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures.  
Clin Orthop Relat Res. 1990 Feb; (251): 213-9.
131. **Yokoi K.**, Taniguchi T., Usami N., Kawaguchi K., Fukui T., Ishiguro F.  
Surgical management of locally advanced lung cancer.  
Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Sep; 62(9): 522-30.
132. **Yu D.C.**, Grabowski M.J., Kozakewich H.P., Perez-Atayde A.R., Voss S.D., Shamberger R.C., Weldon C.B.  
Primary lung tumors in children and adolescents: a 90-year experience.  
J Pediatr Surg. 2010 Jun; 45(6): 1090-5.
133. Bericht vom 25. Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Radioonkologie (ESTRO), Artikel „Strahlentherapie bei Bronchialkarzinom verbessert“ in Ärzte Zeitung, 12.10.2006.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Tumorzellmetastasierung (Pantel et al. 1997).	10
Abbildung 2: Patientenalter bei OP .....	23
Abbildung 3: Beschwerdebeginn (in Monaten vor OP) .....	24
Abbildung 4: Beschwerdeart.....	24
Abbildung 5: Zeit von Erstdiagnose bis OP .....	26
Abbildung 6: Dissemination der Erkrankung .....	28
Abbildung 7: Röntgenaufnahmen einer 88-jährigen Patientin mit einer osteolytischen Läsion im rechten Oberschenkel; Verbundosteosynthese nach Resektion des Tumors bei der gleichen Patientin.....	29
Abbildung 8: Röntgenaufnahme einer großen osteolytischen Läsion Femur links proximal; MRT des gleichen Patienten mit Ausbreitung von Tumorzellen in das Gewebe.....	32
Abbildung 9: Auftreten Lokalrezidiv nach OP .....	34
Abbildung 10: Mortalität im Zeitverlauf nach der OP.....	36
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum (Gesamtkollektiv, n=58).....	37
Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Erstdiagnose (Gesamtkollektiv, n=58) ..	38
Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit vom Unterscheidungsmerkmal „Alter über 60 Jahre“ (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,16).....	39
Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit vom Geschlecht (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,16).....	40
Abbildung 15: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von der Histologie des Primärtumors (Gesamtkollektiv, n=58).....	41
Abbildung 16: Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von pathologischen Frakturen (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,0017).....	42
Abbildung 17: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Kriterium „Symptombdauer über 3 Monate“ (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,60) .....	43
Abbildung 18: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von einer chirurgischen Intervention (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,75) .....	44
Abbildung 19: Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von der chirurgischen Intervention mit TEP (0= Patienten mit sonstigen Eingriffen, Gesamtkollektiv, n=58, p=0,024).....	45
Abbildung 20: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von Chemotherapie (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,27) .....	46
Abbildung 21: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von postoperativer Chemotherapie (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,79) .....	47
Abbildung 22: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von präoperativer oder prä- und postoperativer Chemotherapie (Teilkollektiv, n=26, p=0,59) .....	48

Abbildung 23: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von postoperativer oder prä- und postoperativer Strahlentherapie (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,27).....	49
Abbildung 24: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von multiplen Knochenmetastasen (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,11) .....	50
Abbildung 25: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von viszerale Filiae (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,19) .....	51
Abbildung 26: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Operationsdatum in Abhängigkeit von der Dissemination (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,43).....	52
Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von aufgetretenem Lokalrezidiv (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,0083).....	53
Abbildung 28: Überlebenswahrscheinlichkeit und mediane Überlebenszeiten nach Operationsdatum in Abhängigkeit von Komplikationen nach OP (Gesamtkollektiv, n=58, p=0,12).....	54

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeit der histologischen Subtypen.....	25
Tabelle 2:	Knochenmetastasen vor OP.....	27
Tabelle 3:	Operationsmethoden .....	30
Tabelle 4:	Lokalisation der diagnostizierten Metastasen.....	31
Tabelle 5:	Postoperative Komplikationen.....	33
Tabelle 6:	Nicht-operative Therapie .....	34
Tabelle 7:	Lokalisation weiterer Metastasen .....	35
Tabelle 8:	Weitere Ca-Erkrankungen .....	35

## 11. Abkürzungsverzeichnis

BWS	Brustwirbelsäule
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca	Carcinom
ca.	circa
Chemo	Chemotherapie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CYFRA 21-1	Cytokeratin-Fragment-19
d.h.	das heißt
EBUS	endobronchialer Ultraschall
ED	Erstdiagnose
et al.	und andere
EUS	endoösophagealer Ultraschall
Gy	Gray
HWS	Halswirbelsäule
HWZ	Halbwertszeit
IGRT	Image Guided Radiotherapy
ISG	Iliosakralgelenk
KM	Kaplan- Maier
li.	links
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LWS	Lendenwirbelsäule
n	Anzahl der Patienten
NSE	neuronenspezifische Enolase
NSCLC	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
MESK	Mediastinoskopie
mind.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
p	Signifikanzniveau
PDGF	Platelet Derived Growth Factor (Blutplättchenwachstumsfaktor)
PE	Probeexzision (Biopsie)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
post-OP	postoperativ
prä-OP	präoperativ
ProGRP	Gastrin Releasing Peptid
PTHrP	Parathormon-related Protein
R	Residual
re.	recht
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom
SWS	Sakralwirbel
TEP	Totalendoprothese
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
Th.	Therapie
TP 53	Gen TP 53
usw.	und so weiter
VATS	Videoassistierte-Thorakoskopie

vs.	versus
z.B.	zum Beispiel



## 12. Untersuchungsbogen

Abteilung für Tumororthopädie –  
Orthopädische Klinik am Klinikum der LMU München

Name, Vorname:

geb.:

Str.:

PLZ, Ort:

Tel.:

Lfd-Nr.:

Primärtumor:

ED:

Knochenmetastasen:

ED:

Diagnose durch Knochenmetastase: ja nein

weitere Metastasen

Beschwerden vor Operation:

Schmerzen: ja nein

Fraktur: ja nein

Neurologie: ja nein

Schwellung: ja nein

Beschwerdebeginn:

Operation:

Datum:

Lokalisation der operierten Metastase:

R-Status: R0 R1 R2

Primärtumor noch vorhanden: ja nein

Komplikationen:

weitere Knochenmetastasen:

Hormontherapie: nein prä- post-OP

Chemotherapie: nein prä- post-OP

Strahlentherapie: nein prä- post-OP

Abteilung für Tumororthopädie –  
Orthopädische Klinik am Klinikum der LMU München

Lokalrezidiv:	ja	nein
wie versorgt:	wann:	
Komplikationen aus Lokalrezidiv:		
Post-Op weitere Metastasen:	ja	nein
wo:		
wann:		

Op-Erfolg:
Probleme:
weitere Karzinomerkrankungen:

letzter Patientenkontakt:			
Todesdatum:	Tod am Tumor:	ja	nein

### **13. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meiner Familie für die emotionale Unterstützung während meiner Doktorarbeit bedanken.

---

## Eidesstattliche Versicherung

Wicherek, Ewa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Prognose und Verlauf von Patienten mit operativ versorgten  
Skelettmetastasen bei Bronchialkarzinom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 06.12.2019

Ort, Datum

Ewa Wicherek

Unterschrift Doktorandin/Doktorand